Dr. C. MIHAI, dr. Z. FILIPESCU, dr. CARMEN ȘTEFĂNESCU

METABOLISMUL NORMAL ȘI PATOLOGIC AL APEI, SĂRII ȘI POTASIULUI

EDITURA MEDICALĂ

Scanned with OKEN Scanner

Dr. C. MIHAI, dr. Z. FILIPESCU, dr. CARMEN ŞTEFĂNESCU

METABOLISMUL NORMAL ŞI PATOLOGIC AL APEI, SĂRII ŞI POTASIULUI

(Clinica echilibrului hidromineral)

CLINICĂ, FIZIOPATOLOGIE, TRATAMENT

EDIŢIA A II-a REFĂCUTĂ ŞI COMPLETATĂ

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREŞTI
1958

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ LA EDIȚIA A II-A

Rapida epuizare a primei ediții a acestei lucrări ne-a arătat că publicul medical romînesc acordă problemelor pe care ea le cuprinde un mare interes.

Ținînd seama de acest fapt, precum și de sugestiile cititorilor și de propria noastră convingere că aplicarea practică a datelor teoretice este factorul esențial ce trebuie să ne călăuzească, am procedat la completa refacere a cărții. Dacă în prima ediție am plecat de la faptul clinic și, trecînd prin explicația biochimică, am ajuns la principiile de tratament, în noua ediție, am acordat un loc deosebit clinicii și, o dată cu aceasta, tratamentului propriu-zis. De netăgăduit că legătura dintre semnul clinic și tratament este întrevăzută patogenic și nu lipsesc îndeosebi explicațiile biochimice, atît pentru faptele clinice, cît și pentru tratament. De aceea, cartea nouă ar putea să poarte un titlu nou, care ar corespunde mai exact conținutului, fie „Clinica balanței hidrominerale", fie „Apă, capilar și interstițiu".

Am rămas totuși la vechiul titlu.

Extinderea dată îndeosebi aspectelor clinice și terapiei a fost făcută din convingerea că, după cunoașterea datelor de fiziopatologie a perturbărilor hidrominerale, trebuie ușurate problemele de diagnostic și de tratament al acestor perturbări. În felul acesta, cartea s-a îmbogățit cu capitole noi și cu material bibliografic

Scanned with OKEN Scanner

și personal adunat în cei aproape doi ani ce s-au scurs de la predarea primului material.

Toate datele personale noi au fost adunate în clinica medicală a Spitalului „C. Davila", condusă de prof. C. C. Dimitriu, căruia îi aducem mulțumiri pentru larga înțelegere și pentru libertatea nelimitată pe care ne-a acordat-o din chiar momentul venirii în clinică.

Dr. C. MIHAI

Scanned with OKEN Scanner

CUVÎNT ÎNAINTE LA EDIȚIA I

Experiența ultimilor ani ne-a întărit în convingerea că există o întreagă serie de noțiuni practice privitoare la echilibrul hidromineral al organismului uman, cu care medicii sînt în general foarte puțin familiarizați.

Nu ne referim, bineînțeles, la noțiuni care sînt atît de cunoscute în fiziologie, ci îndeosebi la probleme a căror înțelegere, sub multiplele lor aspecte, este strict necesară medicului clinician, pentru a-și orienta atitudinea practică în exercitarea de zi cu zi a profesiunii sale.

Atît această convingere, la care am ajuns, cît și faptul că în ultimii doi ani subiectul de față a constituit preocuparea continuă a activității noastre științifice, ne-au determinat să prezentăm lumii medicale problema de față, ale cărei conexiuni cu marile specialități ale profesiunii medicale sînt atît de evidente.

Lucrarea de față nu este scrisă de un specialist fiziolog, biochimist sau fiziopatolog, ci de un clinician internist, care a întreprins cercetări asupra acestei probleme încă de acum 8 ani, împreună cu un chirurg, a cărui colaborare științifică ne-am alăturat-o în ultimii ani. În cursul cercetărilor noastre, efectuate în diferite secții ale Spitalului „I.C. Frimu" din București, am atins probleme și aspecte ale patologiei medicale, care deseori se situau și în afara specialităților noastre respective.

Pe lîngă o serie de noțiuni generale, prezentăm în lucrarea noastră datele pe care le-am obținut în propriile noastre cercetări, supunîndu-le în acest fel criticii și controlului medical și științific.

Sînt medici ale căror eforturi și cercetări se limitează atît de mult la însușirea unei stricte specializări, încît putem spune că ajung la tendința de a nu mai privi organismul omenesc în largul său, ca un tot indivizibil și, deci, nesocotesc faptul că nu

Scanned with OKEN Scanner

există decît o singură clinică, ale cărei metode de tratament sînt variate și diverse.

Azi, cînd nu mai sîntem îndreptățiți să presupunem că boala ar putea afecta numai un anumit compartiment din corpul omenesc, excluzînd pe celelalte, cînd bolnavul nu mai poate fi împărțit în bucăți, care să fie revendicate, fiecare, de o disciplină autonomă și cînd fiziologia pavlovistă a redat organismului unitatea lui, această unitate poate fi tot atît de indestructibil stabilită de constanța umorală a organismului, ca și de exacta corelație dintre sistemele lui hormonale sau de controlul exercitat asupra lui de activitatea nervoasă superioară.

O parte din problemele pe care le prezentăm sînt departe de a fi căpătat actualmente soluții complete. Ele oferă însă posibilități multiple de cercetare, dar mai ales nu trebuie trecută cu vederea importanța primordială, tocmai în lumina considerării organismului omenesc ca un tot indivizibil, deoarece unul din factorii care ilustrează cu mare claritate această concepție este și echilibrul hidromineral al organismului.

Apa și sărurile, fiind răspîndite în tot organismul și în continuă circulație și echilibrare, mențin pH-ul umoral și constanța osmotică și asigură hrana țesuturilor.

Și apa și sarea pot fi considerate, atît ca alimente, cît și ca medicamente.

În evoluția civilizației omenești, sarea apare ca aliment o dată cu trecerea omului de la viața nomadă la cea sedentară; sedentarismul a implicat începuturile unei alimentații vegetariene, de aci, deci, și nevoia de sare, de care viața nomadă, cu alimentația sa pur carnată nu avea nevoie și pe care această viață o ignoră chiar și în zilele noastre.

În istoria civilizației omenești, atît apa, cît mai ales sarea, au avut roluri importante, ajungînd să fie deseori la originea unor conflicte armate pentru stăpînirea teritoriilor în care se aflau în abundență.

Importanța deosebită acordată sării mai reiese și din faptul că în evul mediu servea ca monedă de schimb.

Problema sării și a apei din organismul omenesc s-a pus în medicină o dată cu apariția concepțiilor unitare și sintetice ale lui Claude Bernard. În secolul al XIX-lea apar primele studii clinice care definesc dezechilibrul clorat al organismului în diareele repetate, în coma diabetică, în stenoza pilorului și în pneumonii. În prima decadă a secolului al XX-lea, Widal și Lemièrre demonstrează că edemele nefritice sînt produse de reținerea de apă și de sare. Ulterior, elevii aceleiași școli scot

Scanned with OKEN Scanner

în evidență importanța dietei fără sare în cursul azotemiei nefritice. Cu toate că lucrul era cunoscut încă din 1913, totuși Blum susține teoria azotemiei cloropenice abia în 1928.

Prin cercetările întreprinse în ultimii 15 ani s-au obținut date importante asupra volumului apei, răspîndirii sării și echilibrului schimburilor dintre spațiile extra- și intracelular. Valorile acestor constante, intensitatea schimburilor dintre diferitele spații lichidiene, excesele sau deficiențele electrolitice și efectele lor asupra organismului bolnav, toate acestea sînt relații de care medicul se izbește zilnic și față de care, dacă nu le poate interpreta corect, nu poate lua o atitudine terapeutică justă care să-l ducă la indicarea tratamentului corector adecvat, atît de important astăzi în cursul a numeroase boli.

Datele pe care le-am folosit în lucrarea de față au fost adunate cu începere din 1948, iar unele dintre ele au făcut obiectul unei comunicări către Academia R.P.R. încă din anul 1949.

În ceea ce privește dozările de lichid extracelular, acestea au fost executate între anii 1948 și 1950, iar tehnica de laborator propriu-zisă a fost executată de dr. D. Micu, căruia îi aducem pe această cale mulțumirile noastre.

Nu putem încheia acest cuvînt-înainte fără a arăta că datorăm în bună măsură realizarea lucrării de față stimulării și încurajării acordate de prof. I. Țurai, căruia, de asemenea, îi aducem mulțumirile noastre pentru larga înțelegere pe care ne-a arătat-o.

Am scris lucrarea de față nu numai ca o lucrare pur științifică, ci mai ales ca medici care ne adresăm altor medici, spre a le împărtăși din experiența noastră și spre a-i lămuri și ajuta în munca lor de fiecare zi la căpătîiul bolnavilor.

Dacă prin aceasta vom reuși să aducem o cît de mică contribuție la alinarea suferințelor omenești, vom putea considera cu satisfacție că scopul nostru a fost împlinit.

Dr. C. MIHAI

Scanned with OKEN Scanner

TABLA DE MATERII

pag.

Prefaţa de ediţia a II-a 5
Cuvînt înainte la ediţia I. 7

Capitolul I

Apa şi electroliţii în organism 15

Capitolul al II-lea

Repartiţia şi mişcările apei în organismul normal 20
Anatomia şi fiziologia capilarului 24
Bibliografie 53

Capitolul al III-lea

Componenţa diverselor lichide ale organismului 55
Bibliografie 66

Capitolul al IV-lea

Metode pentru determinarea cantitativă a apei din organism 67
Bibliografie 75

Capitolul al V-lea

Proprietăţile fizico-chimice ale apei de constituţie şi ale apei libere . . 76

Capitolul al VI-lea

Osmoreglarea 85
Bibliografie 104

Capitolul al VII-lea

Hemoliza şi tulburările osmotice ale plasmei 105

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al VIII-lea

Pag.

Interstiţiul 114
Bibliografie 140

Capitolul al IX-lea

Bilanţul clorurii de sodiu 142
Bibliografie 158

Capitolul al X-lea

Bilanţul sodiului 159

Capitolul al XI-lea

Metabolismul potasiului 164
Bibliografia cap. al X-lea şi al XI-lea 184

Capitolul al XII-lea

Calciul şi fosforul 185
Bibliografie 202

Capitolul al XIII-lea

Metabolismul sulfului 204
Bibliografie 220

Capitolul al XIV-lea

Rolul vitaminelor în echilibrul hidric 221
Bibliografie 237

Capitolul al XV-lea

Rolul proteinelor în menţinerea echilibrului hidric 238
Bibliografie 258

Capitolul al XVI-lea

Apa şi ficatul 260
Bibliografie 294

Capitolul al XVII-lea

Rinichiul şi echilibrul hidric al organismului 296
Bibliografie 329

Capitolul al XVIII-lea

Apa şi vasele 331
Bibliografie 351

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al XIX-lea

Pag.

Sistemul endocrin de reglare a metabolismului hidric 352
Bibliografie 380

Capitolul al XX-lea

Reglarea neuro-umorală a echilibrului hidric 382

Capitolul al XXI-lea

Corelaţiile interhormonale în echilibrul hidro-mineral 387
Bibliografie la cap. XX şi XXI 396

Capitolul al XXII-lea

Bilanţul apei 398

Capitolul al XXIII-lea

Diagnosticul tulburărilor bilanţului hidric 405
Bibliografie la cap. XXII şi XXIII 444

Capitolul al XXIV-lea

Tratamentul deshidratărilor 445
Bibliografie 472

Capitolul al XXV-lea

Bilanţul hidric pozitiv 473
Bibliografie 510

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul I

APA ŞI ELECTROLIŢII ÎN ORGANISM

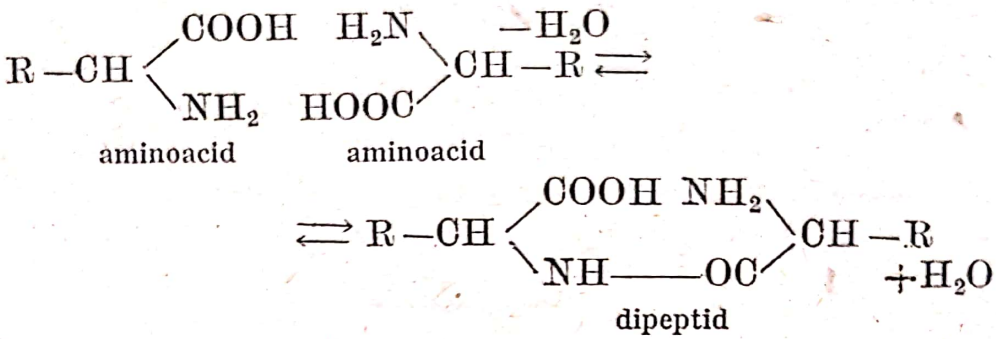
Din cauza polimorfismului celular care caracterizează fiinţa umană şi din nevoia de a se păstra unitatea organismului, este necesar un sistem circulator intim, care să asigure hrana celulară şi eliminarea produşilor de ardere. Atît pentru hrana celulelor, cît şi pentru schimburile gazoase sau electrolitice, trebuie să fie prezent un transportor, o circulaţie lichidiană între peretele vascular şi celulă.

Circulaţia lichidelor şi a electroliţilor din vas pînă în intimitatea celulelor şi de aici înapoi în vas constituie obiectul preocupării noastre actuale.

Apa fiziologică, apa circulantă, este reprezentată de apa liberă, ce ocupă cea mai mare parte din corpul animal. În afara acesteia, corpul animal cuprinde şi apa ce face parte din structura însăşi a materiei vii, cunoscută sub numele de apă structurală. Apa structurală se eliberează numai prin arderea moleculelor de glucoză, de proteine sau de lipide. Arderea acestor compuşi alimentari devine o sursă de apă liberă, ce intră în circulaţia generală. Între apa liberă şi apa de constituţie există o legătură strînsă, o întrepătrundere, una favorizînd formarea celeilalte. Astfel, apa liberă nu poate lipsi din sinteza glucidelor, proteinelor sau lipidelor. Sinteza generală a glucidelor prin procesul de fotosinteză se face după următoarea formulă (25):

$$\underset{\text{Energie chimică}}{6CO_2} + \underset{\text{Energie chimică}}{6H_2O} \xrightarrow[\text{Energie solară}]{\text{Clorofilă}} \underset{\text{Energie chimică}}{\text{Glucide}(C_6H_{12}O_6)} + \underset{\text{Energie chimică}}{O_2}$$

În seria proteică, desfacerea unui dipeptid se face prin înmagazinarea structurală a unei molecule de apă provenită din apa liberă. Procesul de peptidare decurge după ecuația următoare cu eliminare de apă liberă :



În structura acizilor grași se află o mare cantitate de apă de constituție, care prin β — oxidare, prin introducere de duble legături, este progresiv eliminată sub formă de apă liberă.

Aceste ecuații chimice arată două lucruri, și anume :

a) între cele două feluri de apă ale organismului (de constituție și liberă) există o interdependență strînsă, una constituind izvorul celeilalte și

b) o dată cu aceste transformări ale apei libere în apa de constituție se înmagazinează un mare capital energetic, a cărui eliberare se face numai prin transformarea apei de constituție în apă liberă. Din aceste ecuații chimice reiese și faptul că între apa liberă, apa de constituție și lumea înconjurătoare există un raport strîns, reprezentat din captarea energiei solare de către plante în procesul de fotosinteză a glucozei, energie ce așteaptă să fie descătușată în organismul animal o dată cu eliberarea de apă liberă rezultată prin arderea moleculei de glucoză.

Apa liberă se deosebește de cea de constituție prin faptul că circulația ei este asigurată de factori mecanici, osmotici și chimici, datorită cărora apa liberă trece de la capilar în celulă și de aici din nou în vase. Apa structurală, făcînd parte din structura moleculară a glucidelor, lipidelor sau proteinelor, este o apă neosmotică și nu îngheață nici la — 20°.

Atît apa liberă, cît și electroliții, deși circulă ușor dintr-un sector într-altul, nu pot prezenta decît variații cantitative condiționate mai ales de cantitățile ingerate și excretate.

Enumerarea factorilor ce intervin în reglarea circulației apei dintre vas și interstițiu, pe de o parte, și dintre celulă și interstițiu, pe de altă parte, lasă să se întrevadă că unitățile

de măsură ce vor fi întrebuințate în cursul expunerii vor fi de trei feluri, și anume :

a) unități de măsură pentru presiunea mecanică a apei vasculare de o parte și de alta a peretelui capilar, exprimate în mm sau în cm Hg sau de apă (17);

b) unități de ordin fizic pentru măsurarea diferențelor osmotice dintre presiunea hidrostatică și cea coloidosmotică intravasculară pe de o parte și presiunea osmotică a lichidului interstițial pe de altă parte. Această unitate de măsură a presiunii osmotice este osmolul sau subdiviziunea sa, miliosmolul;

c) schimburile hidrice și electrolitice între ionii interstițiali (Na^+) și cei celulari (K^+) se vor face în funcție de activitatea enzimatică, pur chimică, activitate care se desfășoară cu consum energetic și care arată că procesul de schimb electrolitic prin membrana celulară nu este un simplu joc realizat de un gradient electrolitic printr-o membrană semipermeabilă.

Enumerarea acestor tipuri de forțe schematizează în realitate mecanismul schimburilor hidrice mai întîi de la nivelul peretelui capilar și apoi de la nivelul membranei celulare. Pentru cercetarea schimburilor electrolitice ale membranei celulare vom folosi o unitate de măsură chimică, și anume miliechivalentul.

În cursul expunerii vom folosi, atît valori exprimate în cm Hg sau cm H_2O, cît și miliosmoli sau miliechivalenți, după cum vom avea în vedere respectiv presiunea lichidiană, valoarea sa osmotică sau schimburile de membrană de origine chimică.

DEFINIȚIA UNITĂȚILOR

Unitățile mecanice. Sîngele circulă în vase sub acțiunea unei anumite presiuni. La nivelul capilarului, presiunea sîngelui este de 40 mm Hg. Putem exprima presiunea lichidului vascular sau a celui celular și în cm apă, înmulțind valoarea obținută în cm Hg cu greutatea moleculară a mercurului, adică cu 13,6.

Unități osmotice. Schimburile dintre vase și interstiții se datoresc unei diferențe de presiune osmotică. De aceea, luăm în considerare caracterele osmotice ale lichidelor organice și nu repartiția ionică, folosindu-ne de o noțiune apropiată și anume, osmolul și miliosmolul. Osmolul (OsM) unei substanțe este egal cu numărul total de particule ale acestei substanțe care se află în soluția biologică respectivă. Calculul osmolului

Scanned with OKEN Scanner

se face prin împărțirea greutății substanței conținută într-un litru la greutatea ei atomică, adică, în formulă,

$$\text{osmolul} = \frac{\text{grame la litru}}{\text{greutatea atomică}}$$

Miliosmolul unei substanțe (mOsM) denumit și milimola este $= \frac{\text{mg la litru}}{\text{greutatea atomică}}$.

Presiunea osmotică a sîngelui este egală cu 300—310 mOsM/l. Am subliniat mai sus că diferențele osmotice sînt elementele care reglează schimburile dintre vas și interstițiu. Într-adevăr, diferența osmotică între lichidul sanguin și cel interstițial este de numai 2 mOsM/l. Această diferență de numai 2 mOsM/l, în favoarea sîngelui, asigură trecerea de lichid din interstiții spre vas. Cei 2 mOsM/l de sînge sînt rezultați din cantitatea mare de proteine pe care o are sîngele și care lipsește lichidului interstițial.

Unități chimice. Procesele de schimb de la nivelul celulei, deci dintre interstiții și apa celulară, sînt de natură chimică, trecerea sodiului din intersitițiu făcîndu-se prin transfer glucidic și activitate enzimatică. Aceste schimburi chimice, care duc în cele din urmă la transmineralizare, se fac grație diferențelor de concentrație în miliechivalenți.

Un miliechivalent pe litru (mEq/l) reprezintă cantitatea de substanță respectivă exprimată în mg pe litru, împărțită la greutatea ei atomică și înmulțită cu valența ei

$$\text{mEq/l} = \frac{\text{mg/l}}{\text{greutatea atomică}} \times \text{valența.}$$

Comparînd această formulă cu aceea a miliosmolului, constatăm că cele două valori sînț egale, atîta vreme cît avem în față ioni monovalenți. Diferența dintre cele două valori începe din momentul în care lucrăm cu ioni bivalenți cum sînt: Ca^{++}, Mg^{++}, SO_4^{++}. În acest caz, pentru fiecare miliosmol corespund 2 miliechivalenți.

Transformarea unei substanțe date în mOsM sau în miliechivalenți se face după exemplul următor: pentru Ca^{++}, a cărui greutate atomică este de 40, iar concentrația în sînge de 10 mg%, vom avea:

$$\frac{\text{mg/l}}{\text{greutatea atomică}} = \frac{100}{40} \text{x2} = 5 \text{ mEq/l.}$$

Scanned with OKEN Scanner

Pentru Mg^{++}, a cărui concentrație plasmatică este de 4 mg% ml, iar greutatea atomică 24, vom avea 1,6 mOsM/l și 3,2 mEq/l.

Pentru un ion monovalent numărul de miliosmoli la litru este egal cu numărul de miliechivalenți. Astfel, pentru K^+, a cărui concentrație plasmatică este de 19—20 mg% și a cărui greutate atomică este de 39, numărul de mEq/l sau de mOsM/l =

$$\frac{\text{greutatea în mg }^0/_{00}}{\text{greutatea atomică}} = \frac{190-200}{39} = 5 \text{ mOsM/l}$$

sau 5 mEq/l de sînge.

Pentru a schematiza conversiunea ionilor din sînge, prezentăm un tabel în care sînt arătate cele trei componente necesare calculului în miliechivalenți sau în miliosmoli (tabelul I).

Tabelul I

Tabel de conversiune a diferitelor substanțe din plasmă în mEq/l și în mOsM/l

	Ionii	Plasmă	Greutate atomică	Valențe	mOsM/l	mEq/l
CATIONI	Na^+	326 mg	23	monovalent	142	142
,,	K^+	19 ,,	39	,,	5	5
,,	Ca^{++}	10 ,,	40	bivalent	2,5	5
,,	Mg^{++}	4 ,,	24	,,	1,5	3
ANIONI	Cl^-	366 mg%	35	monovalent	103	103
,,	CO_3H^-	16 ,,		,,	27	27
,,	PO_4H^-	3 ,,	31	bivalent	1	2
,,	SO_4	1,6 ,,	32	,,	0,5	1
	Acizi organici				6	6
	proteine			octovalent	2	16

Aplicarea formulelor pentru calcularea miliosmolilor sau a miliechivalenților va duce la rezultatele din tabelul I ușurînd astfel calculul, atît al unităților osmotice, cît și al celor chimice.

Se observă din tabelul I că prin aplicarea formulelor putem găsi cu ușurință valorile exprimate în miliosmoli sau miliechivalenți. De asemenea, trecerea de la unități osmotice la unități chimice se face prin înmulțirea cifrei exprimate în miliosmoli cu valența substanței respective.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al II-lea

REPARTIȚIA ȘI MȘICĂRILE APEI ÎN ORGANISMUL NORMAL

Apa liberă a organismului animal suferă variații volumetrice minime. Ea este răspîndită în întreg organismul, ocupînd lumenul vascular, spațiul cuprins între peretele capilar și membrana celulară, cunoscut sub numele de interstițiu și însuși spațiul celular.

Dar, dacă cantitatea globală a apei libere nu prezintă decît oscilații minime volumetrice, distribuția sa în cele trei sectoare poate fi variabilă; unul din sectoare poate fi mai uscat, în vreme ce altul poate fi înecat în lichid. Datorită acestor fapte se creează o noțiune nouă și anume aceea a repartiției apei libere într-un sistem tricameral, determinat de prezența a două membrane: una semipermeabilă, reprezentată prin endoteliul capilar, și una cu o permeabilitate dirijată, membrana celulară.

Apa totală a corpului animal este variabilă cantitativ, în funcție de o serie de factori și anume:

a) Apa liberă depinde de vîrstă. La embrionul uman, 90% din greutate este reprezentată de apă, pe cînd la adult, apa scade la 70%, astfel încît pentru o persoană de 70 kg, ea ar fi în cantitate de 50 kg (35, 42, 43).

b) Cantitatea globală a apei libere este în funcție de gradul de slăbire sau de îngrășare a fiecărui individ. Astfel, indivizi de aceeași vîrstă și de aceeași înălțime, dar unii slabi și alții foarte grași au o cantitate diferită de apă globală, și anume cei slabi au un volum lichidian mai mare, în vreme ce indivizii grași au un volum hidric redus (30).

Scanned with OKEN Scanner

c) Apa liberă variază cu intensitatea efortului fizic efectuat, deoarece, prin transpirație și prin hiperpnee se pot pierde mari cantități de apă.

d) Cantitatea de apă depinde și de constituția individului, tipurile timico-limfatice fiind dotate cu o cantitate mai mare de apă (12).

e) Se observă o modificare a cantității de apă liberă prin trecerea bruscă de la o altitudine joasă la o altitudine mare, cînd apare o veritabilă umflare a indivizilor respectivi, umflare ce se însoțește și de oscilații tensionale. În acest caz, hipoxia de altitudine realizează condițiile patogenice favorabile apariției edemului interstițial. În general însă, apa totală a adultului este supusă unor foarte mici oscilații cantitative.

APA EXTRACELULARĂ

Apa extracelulară, cuprinzînd toată apa liberă ce se află în afara membranei celulare, este la rîndul ei împărțită în două compartimente : apa vasculară și apa interstițială. Prima are o circulație rapidă și longitudinală față de axul vascular. Ea formează masa circulantă, pe cînd a doua are un circuit leneș, transversal pe axul vascular, fiind cuprinsă între peretele vascular și membrana celulară — lichidul interstițial.

Cercetările volumetrice arată că apa extracelulară ajunge pînă la 17 litri, cantitate ce reprezintă 20—25% din greutatea organismului. Din lichidul extracelular, 5 litri sînt conținuți în vase și 11—12 litri, în interstiții. Apa celulară, aflată sub membrana celulară, constituie cel mai mare compartiment al organismului, anume 35 de litri de lichid sau 50% din greutatea organismului. Pentru a înțelege raportul dintre cele două compartimente ale organismului, redăm schematic în figura 1, după Gamble, sectoarele hidrice ale organismului.

Toată apa extracelulară este în continuă mișcare. Sectorul interstițial al spațiului extracelular formează rezerva de apă circulantă necesară circulației capilare și limfatice. Între cele două compartimente mari ale organismului, celular și extracelular, au loc schimburi continue reglate de permeabilitatea dirijată a membranei celulare.

Trecerea apei dintr-un sector într-altul este dependentă de activitatea enzimatică ce reglează în mod specific intrarea și ieșirea substanțelor hrănitoare și a produselor de catabolism.

Scanned with OKEN Scanner

Se poate observa deci că schimburile dintre spațiul extracelular și cel celular nu sînt în funcție de concentrația osmotică a celor două medii lichidiene. Între lichidul celular și cel înconjurător nu se stabilește un echilibru fizic, iar schimburile nu au loc datorită legilor fizice de difuziune. Intrările și ieșirile diferitelor substanțe, fie hrănitoare, fie de catabolism, sînt procese chimice legate de capacitatea enzimatică a celulei și a membranei sale celulare. Datorită acestei proprietăți celulare de a dirija într-un sens sau altul schimburile dintre mediul înconjurător și mediul său intern (spațiul celular) putem vorbi de „permeabilitate dirijată".

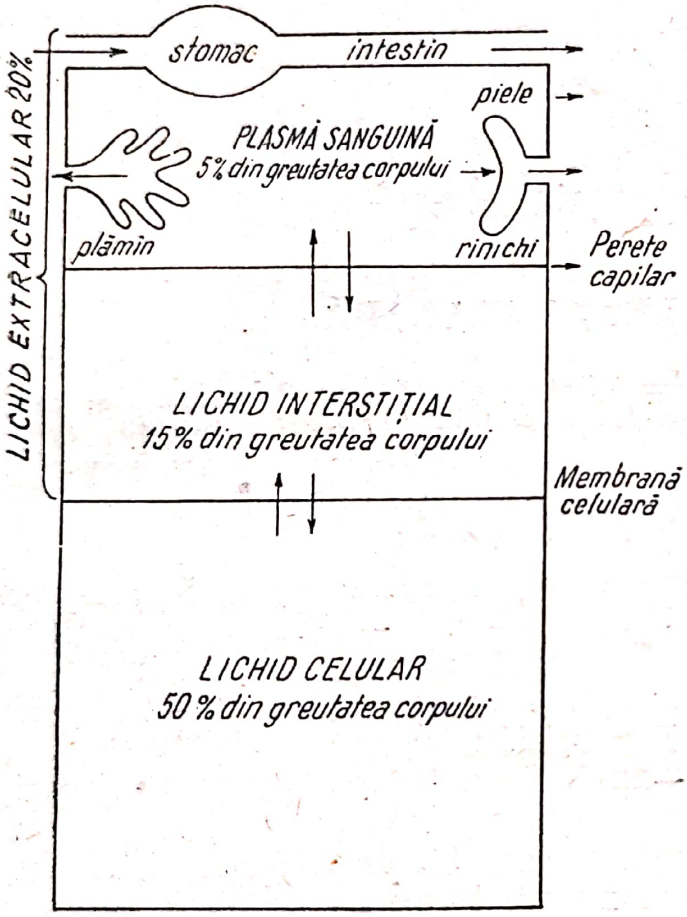


Fig. 1. — Repartiția apei în organism (*după Gamble*).

Lichidul extracelular, vascular și interstițial, are aproape aceeași compoziție pretutindeni. Ionul principal al spațiului extracelular este sodiul. Apa extracelulară este bogată în bicarbonați și în clorură de sodiu. Lichidul extracelular este o soluție de clorură de sodiu de 3,6 g $^0/_{00}$, dacă concentrația este exprimată în grame de clor, și de 6,3 g $^0/_{00}$, dacă se exprimă concentrația în clorură de sodiu. Apa celulară este bogată în potasiu sub formă de fosfați și bicarbonați (de K).

Astfel se conturează precis două mari compartimente în organism, și anume: compartimentul apei extracelulare, în care bicarbonații și ClNa sînt substanțele de bază, și compartimentul apei celulare bogată în fosfați și bicarbonați de potasiu. Membrana celulară care desparte cele două mari

sectoare devine permeabilă pentru ionii extracelulari sau celulari numai prin activitatea chimică a enzimelor celulare. Activitatea enzimatică celulară şi permeabilitatea sa dirijată sînt elementele care creează diferenţele osmotice ale celor două spaţii lichidiene.

Prin diferenţele osmotice dintre cele două sectoare aflate de o parte şi de alta a membranei celulare se imprimă apei mişcări într-un sens sau altul. Cu alte cuvinte, impermeabilitatea osmotică a membranei celulare pentru electroliţi şi menţinerea izotonicităţii lichidelor organismului sînt cele două elemente care determină schimburile dintre cele două spaţii lichidiene ale organismului (26).

Prin tendinţa la conservare a unei concentraţii ionice constante şi prin prezenţa unei membrane capabile să-şi dirijeze permeabilitatea se menţine tensiunea osmotică a lichidelor, atît de o parte, cît şi de cealaltă a membranei celulare. Dacă concentraţia în sodiu creşte, apare un transfer de apă din celule spre spaţiul extracelular. Un exces de K^+ sau o pierdere mare de Na^+ va antrena trecerea de apă din interstiţii spre celule. Schimburi lichidiene se produc atîta vreme cît membrana celulară îşi păstrează proprietatea de a fi impermeabilă pentru ioni. Dacă dintr-o cauză oarecare permeabilitatea membranei celulare creşte, permiţînd ca în celule să poată pătrunde Na^+, iar K^+ să poată să părăsească celula şi să treacă în interstiţii, diferenţa osmotică dintre spaţiile extra- şi intracelulare se şterge progresiv, tinzînd la nivelare. Această tendinţă la nivelare osmotică a celor două spaţii lichidiene datorită unei porozităţi celulare crescute poartă numele de transmineralizare. Ea este efectul unei blocări a transformărilor chimice celulare, al alterării enzimelor ce catalizează procesele de oxidoreducere celulară. În aceste situaţii, membrana celulară poate fi străbătută de electroliţi chiar numai datorită unei diferenţe osmotice şi conform legilor fizice.

Pe măsură ce procesul de transmineralizare progresează ne apropiem de moartea celulelor.

CIRCULAŢIA APEI ÎN INTERIORUL SPAŢIULUI EXTRACELULAR

Am arătat că lichidul extracelular ocupă, atît spaţiile intercelulare, cît şi întregul arbore vascular.

Cavităţile pleurale, peritoneale şi pericardice sînt spaţii virtuale ale lichidului extracelular sau ale difuziunii ionului sodiu.

Scanned with OKEN Scanner

Apa vasculară, cuprinzînd elementele figurate și proteinele sîngelui, circulă în sensul axului vascular cu o anumită presiune și viteză. La trecerea sîngelui din arteriolă în capilar se produce o scădere bruscă a presiunii arteriale. În capilare, sîngele circulă cu o viteză mică. Presiunea sanguină scăzută și viteza de circulație redusă sînt factori importanți pentru schimburile dintre vase și interstiții (18).

La aceste două elemente se asociază structura specială a peretelui capilar, care înlesnește schimburile dintre cele două compartimente.

Proteinele sanguine în concentrație normală reprezintă o forță osmotică de 2 mOsM/l, creînd astfel o diferență osmotică între lichidul vascular și cel interstițial, sărac în proteine. Se poate spune deci că trăsătura comună a celor două lichide extracelulare, vascular și interstițial, este reprezentată de clorurile și bicarbonații de sodiu, iar diferența dintre ele o constituie cei 2 mOsM/l proteici ai plasmei. Pentru studierea acestor schimburi vom stabili cîteva noțiuni elementare privind : anatomia și fiziologia capilarului și schimburile de la nivelul endoteliului capilar.

ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA CAPILARULUI

ANATOMIA

Descoperirea circulației sanguine de către Harvey (15) a dus, după scurt timp, la descoperirea capilarului pulmonar (Malpighi, 1661). După era microscopică, eră caracterizată prin studii anatomice care au cercetat în detaliu capilarele, diferitelor organe și țesuturi, asistăm, în zilele noastre, la o dezvoltare deosebită a cercetărilor anatomice privind capilarele datorită apariției microscopului electronic.

Datele ultimelor cercetări au arătat că arteriolele se prelungesc în vase cu pereți mai fini, dar cu musculatură, metarteriolele din care iau naștere o altă serie de vase, capilarele (5 și 6). La locul de ramificare a capilarului din metarteriolă (fig. 2) se află un manșon muscular rezultat din îngroșarea musculaturii venite din metarteriolă, ale cărei modificări de tonus reglează activ debitul vascular.

Din punct de vedere anatomic, capilarul embrionar este format dintr-un endoteliu, care este un sincițiu protoplasmatic presărat cu nuclei. Endoteliul se sprijină pe o membrană bazală învelită de jur împrejur de un periteliu.

Scanned with OKEN Scanner

Endoteliul capilarului obișnuit este constituit din celule plate unistratificate, unite printr-o substanță specială, denumită „ciment intercelular" (5, 6). Prin membrana endotelială trec elementele plastice ale sîngelui, după unii autori, datorită existenței stomatelor, iar după Niessing (32, 33), prin modificări în forma celulară. Astfel, dacă celulele endoteliului trec dintr-o formă plată într-o formă mai mult sau mai puțin sferică, permit trecerea proteinelor plasmatice și chiar a elementelor figurate sanguine. Tulburările osmotice plasmatice, modificînd forma și turgiditatea endoteliului capilar, fac posibilă variația debitului și a permeabilității capilare.

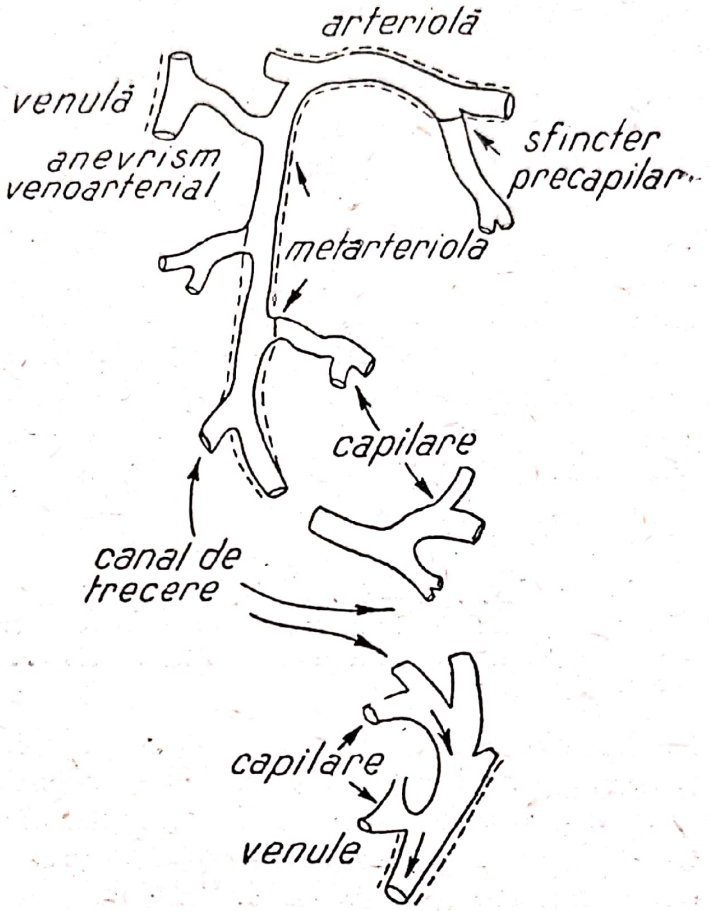


Fig. 2. — Diagrama unei unități funcționale a patului vascular (*după Chambers și Zweifach*).

Membrana bazală este o membrană anhistă, pe care se sprijină endoteliul capilar, înconjurată de periteliu. Acest fel de a descrie membrana bazală aparține cărților clasice (36). Cercetările noi au arătat că membrana bazală are o structură fibrilară; este formată din fibre fine ce se dispun circular și care se continuă cu fibrele colagene din interstițiu. Această structură subliniază unitatea dintre membrana bazală și țesutul conjunctiv interstițial. Fibrele membranei bazale, argirofile, sînt unite printr-o pieliță fină cu aspect amorf. Cercetările histochimice făcute pe membrana bazală cu reactivul Schiff au arătat că, atît substanța amorfă, cît și grilajul fibrilar sînt constituite dintr-o mare cantitate de mucopolizaharide. Pentru a dovedi realitatea acestui fapt, prezentăm în fig. 3

microfotografia unui glomerul renal colorat prin metoda Hotchkiss-Mac Manus, în care apare membrana bazală foarte bogată în mucopolizaharide (31).

Există diferenţe structurale între un capilar şi altul, nu numai în ceea ce priveşte endoteliul sau periteliul, ci chiar în alcătuirea membranei bazale. Astfel, unele capilare ale sis-

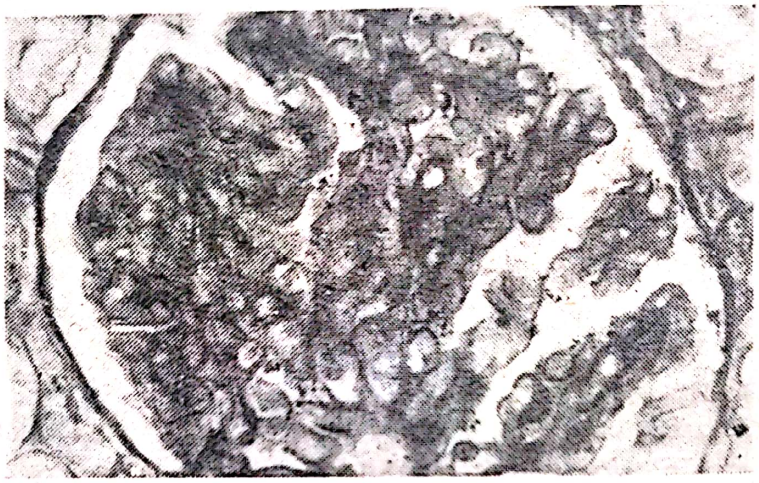


Fig. 3. — Rinichi : mucopolizaharidele depuse în benzi inegale la nivelul anselor capilare şi în capsula glomerulară. Imersie. (*Coloraţie Hotchkiss-Mac. Manus.*)

temului nervos central au o membrană bazală cu reticul fibrilar, pe cînd altele, în acelaşi organ, sînt lipsite de acest dispozitiv, fiind formate numai din clasica membrană anhistă. Coloraţiile histochimice au arătat chiar şi la acestea din urmă existenţa de mucopolizaharide în structura lor.

După Clara (7, 8), membrana bazală ar fi constituită dintr-o reţea sub formă de gel de proteine şi mucopolizaharide, scheletul reţelei fiind format de proteine sau de lanţuri polipeptidice, în vreme ce mucopolizaharidele astupă mai mult sau mai puţin complet găurile reticulului. Dacă acceptăm această ipoteză, putem înţelege cu uşurinţă modul de acţiune a hialuronidazelor care, degradînd mucopolizaharidele, lărgesc mult orificiile reticulului format din polipeptide şi provoacă o creştere a permeabilităţii capilarelor.

Dar la hiperpermeabilizarea membranei bazale capilare intervine încă un factor, şi anume componenta proteo-lipidică a acesteia. Prezenţa lipoizilor dispuşi radiar sub formă de lamele fine pe scheletul proteic al membranei bazale arată că

Scanned with OKEN Scanner

permeabilitatea acesteia poate fi mai mare sau mai mică, în funcție de gradul de solubilitate a diferitelor substanțe în lipoizi. Aceste date arată că procesul de permeabilitate capilară este mult mai complex decît un simplu joc între presiunea hidrostatică și cea coloidosmotică. Ea este hotărîtă de mai mulți factori și anume :

a) de modificările osmotice ale plasmei și, ca urmare a acestora, de creșterea sau scăderea turgidității celulei endoteliului capilar ;

b) de modificările în plasticitatea scheletului proteic al membranei bazale ;

c) de degradările mucopolizaharidelor ce umplu ochiurile scheletului proteic al membranei bazale ;

d) de alterările conținutului lipidic al membranei bazale ;

e) de tulburările viscozității interstițiului ;

f) de structura histochimică a cimentului intercelular.

Asupra acestor elemente vom reveni la studiul permeabilității capilare.

Structura anatomică și chimică a membranei bazale capilare permite prezența unor pori în peretele capilar a căror mărime este ultramicroscopică și variază la capilarul obișnuit între 30 și 40 Å. Asemenea ultrapori sînt destul de mulți și au fost evaluați de Pappenheimer (34) la 2×10^9 pe o suprafață de 1 cm^2 de capilar. Lărgimea orificiilor membranei capilare arată că prin ele pot trece molecule variabile ca mărime, de la molecula de apă pînă la cea de hemoglobină (prin pori de 100 Å).

În capilarele țesutului muscular sau în capilarul glomerulului, porii lasă să treacă molecule de albumină de ou, molecule de hemoglobină și de mioglobină.

Cercetările efectuate cu ajutorul microscopului electronic întreprinse de Hall (16) i-au permis acestuia să arate că membrana poroasă a capilarului glomerular ar fi alcătuită din două straturi puternic ferestruite, dintre care unul, denumit *lamina densa*, ar face parte din structura însăși a membranei bazale și ai cărui pori variază ca mărime între 50 și 150 Å, iar altul, *lamina fenestrata*, ar fi dispus pe fața endotelială a membranei bazale și ai cărui pori ar fi foarte mari, ajungînd pînă la un diametru de 1000 Å. În fig. 4 și 5 redăm, după Hall (1953), aspectul laminei fenestrata.

Între *lamina densa* și *lamina fenestrata* se află o rețea citoplasmatică. Rețeaua citoplasmatică se pare că are un rol esențial în procesele de filtrare capilară, deoarece variațiile

volumetrice ale acestui strat măresc sau micşorează porii membranei bazale.

Peritcliul. Unele capilare sînt înconjurate de ţesut conjunctiv. Ţesutul conjunctiv care înconjură capilarul este format

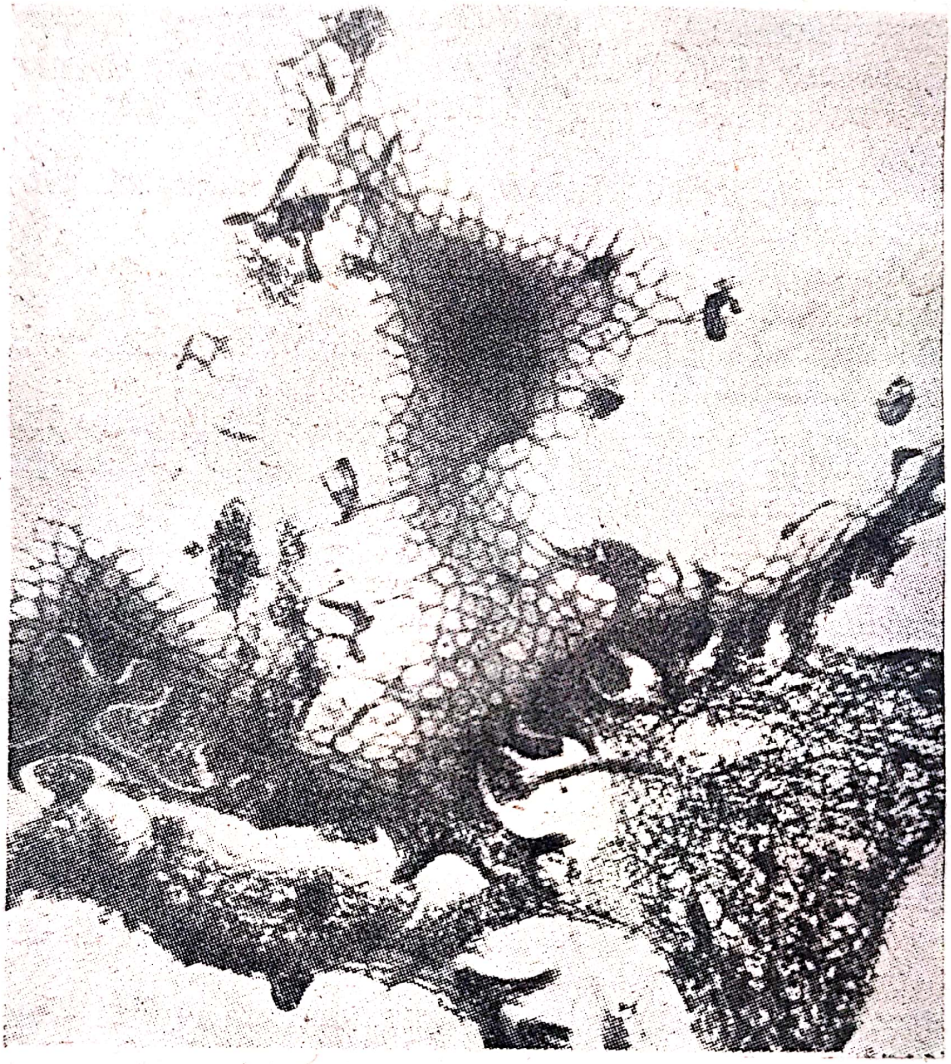


Fig. 4. — Capilar glomerular al şobolanului văzut la microscopul electronic, mărit de 23 000 de ori. În unele locuri se recunoaşte un sistem de pori în peretele capilar (*Lamina fenestrata*). (*După Hall, 1953, în „Kapillaren und Interstitium", Bartelheimer şi Küchmeister, 1954.*)

din fascicule de fibre conjunctive înconjurate de o magmă gelatinoasă. Pe suprafaţa periteliului se disting celule conjunctive ramificate cu aspect stelat ale căror prelungiri înconjură tubul endotelial al capilarului; sînt celulele ramificate sau stelate pericapilare, sau pericitele. Pericitele nu formează un strat continuu, această dispoziţie favorizînd funcţia motoare

Scanned with OKEN Scanner

și de ultrafiltrare a capilarului. Pericitele prezintă forme variate de trecere pînă la celula musculară netedă. De aceea se acordă pericitelor un rol important în modificările de calibru ale capilarului. Totuși trebuie subliniat că pericitele nu sînt

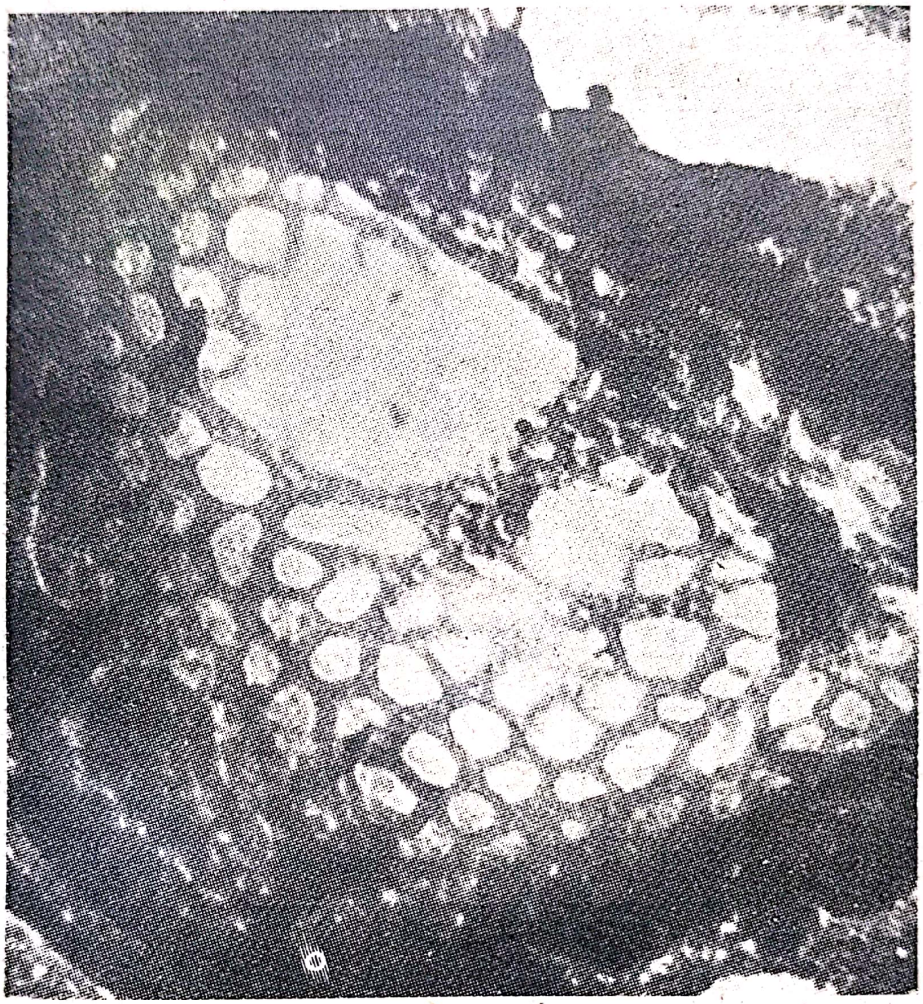


Fig. 5. — Sistemul de pori din *lamina fenestrata* și *lamina densa* ale capilarelor glomerulare, văzut la microscopul electronic (mărire de 60 000 ori). (*După Hall, 1953, în „Kapillaren und Interstitium", Bartelheimer und Kühcmeister, 1954.*)

prezente în toate capilarele și, acolo unde ele lipsesc, motricitatea capilarului nu este suprimată, modificările de calibru făcîndu-se prin variațiile de turgiditate ale celulelor endoteliale.

Pericitelor le-ar reveni (32, 33) rolul de a stăvili trecerea lichidiană prin peretele capilar. Participarea acestor celule periteliale în schimburile umorale pare a fi importantă și, în funcție de intensitatea crescută sau scăzută a schimburilor, pericitele

se depărtează sau se contractă pe tubul endoteliului capilar. Din acest punct de vedere este demonstrativă comportarea macrogliei pe capilarele creierului, care are posibilitatea de a se apropia sau a se depărta de peretele vascular.

Datele microscopiei electronice tind să arate că pericitele îşi modifică forma şi dimensiunile în funcţie de gradul lor de tumefiere, luînd astfel parte la procesul de permeabilitate capilară printr-un mecanism similar cu al celulelor endoteliale (9, 16).

Capilarele de tip embrionar. În unele teritorii tisulare, capilarele au păstrat caracterele embrionare, adică sînt formate din celule endoteliale mai pline, fără limite, cu caracter sinciţial, impregnările argentice neputînd stabili contururi celulare. Endoteliul acestor capilare este capabil să fagociteze. Astfel de capilare se întîlnesc în vilozităţile intestinale, în ghemul renal şi în coroidă.

Capilarele de tip sinusoid se caracterizează printr-un endoteliu embrionar cu proprietăţi de fagocitoză, prezentînd ici-colo lipsuri celulare. Ele nu sînt prevăzute cu periteliu. Acest gen de capilar se întîlneşte mai ales în ficat, în splină, în suprarenale şi paratiroide. În zonele în care lipsesc celulele endoteliale, sîngele vine în contact direct cu celulele parenchimatoase. Atît endoteliul capilarelor sinusoidale cît şi cel al capilarelor embrionare face parte din sistemul reticulo-histiocitar, lucru de altfel dovedit şi prin capacitatea lui de a fagocita.

FIZIOLOGIA CAPILARULUI

Capilarele se bucură de trei proprietăţi importante : I) motricitate, II) permeabilitate şi III) rezistenţă.

I. MOTRICITATEA CAPILARĂ

Variaţiile de calibru capilar sînt cunoscute, însă cărţile clasice le consideră ca o consecinţă a modificărilor de tonicitate ale celor două segmente vasculare, arteriolă şi venulă, între care se află interpus capilarul.

Punerea în evidenţă a unui organ muscular propriu capilarului, situat la locul lui de ramificaţie din metarteriolă, arată că variaţiile de calibru capilar sînt consecinţa tonusului mai mult sau mai puţin crescut al sfincterului precapilar.

Scanned with OKEN Scanner

În afara sfincterului precapilar, în motricitatea activă a capilarului se acordă un rol deosebit celulelor stelate periteliale, pericitelor. Într-adevăr, prin contracția tentaculelor sale, celula stelată peritelială, care are uneori un aspect miofibrilar, modifică calibrul capilar.

Motricitatea capilară este influențată de trei factori: a) nervos, b) umoral și c) osmotic.

a) **Factorul nervos**: simpaticul produce spasme arteriale și capilaroconstricție. Nervii senzitivi controlează dilatarea capilarelor.

b) **Factorul umoral.** Există compuși umorali capilaroconstrictori și capilarodilatatori. Adrenalina, noradrenalina, adrenocromul, acetatul de dezoxicorticosteron, cortizonul, vasopresina, retropituitrina și ACTH-ul măresc tonusul sfincterului precapilar și al pericitelor. Printr-un mecanism asemănător lucrează și testoteronul și progesteronul, vitamina E, vitamina C, vitamina P și serotonina.

Un pH scăzut, histaminele, excesul de acid lactic, mediatorii chimici ai parasimpaticului (acetilcolina și histamina), foliculina și vitamina B, sînt factori capilarodilatatori; vitamina B lucrează indirect, prin stimularea sintezei colinei și, ca atare, a sistemului parasimpatic.

Capilarodilatația are o anumită limită fiziologică, dincolo de care se produce o capilaroplegie, situație gravă din care cu greu putem scoate bolnavii.

c) **Factorul osmotic.** Discutarea acestui factor la capitolul motricității capilare ar părea la prima vedere nepotrivită, Totuși, tulburările osmotice ale plasmei pot influența indirect motricitatea capilară.

Dacă în vase se află un lichid cu o presiune osmotică mare, calibrul capilarului se modifică prin zbîrcirea celulelor endoteliale și periteliale. Prin aceasta se produce un mare aflux de lichide în vase, aflux a cărui trecere prin peretele capilar este ușurată de porii capilari lăsați larg deschiși de ratatinarea celulară. Pe măsură ce presiunea osmotică a lichidului vascular revine la normal, atît celulele endoteliale, dar mai ales cele periteliale își modifică forma și volumul, producînd modificări ale calibrului vascular și ale intensității schimburilor capilare. În cazul unui lichid vascular hipoosmotic, celulele endoteliale și periteliale se umflă, calibrul vascular se modifică și o dată cu el, și intensitatea și calitatea schimburilor prin peretele vascular.

Variațiile calibrului capilar pot fi studiate prin capilaroscopie.

Scanned with OKEN Scanner

Calibrul capilar variază în funcție de mediul înconjurător (4), după cum există și un veritabil ritm nictemeral al lui. Dimineața, calibrul capilar este mic, în timp ce seara este mai larg. Variațiile calibrului capilar coincid cu modificările temperaturii corpului, mai mică dimineața decît seara.

În perioadele de pontă foliculară sau premenstruale se găsesc prin capilaroscopie vase largi care explică starea subfebrilă ondulantă a femeii în activitate genitală. Hagen a descris o stare contractilă a capilarelor în perioada dintre septembrie și martie, de care ar depinde caracterul sezonier al anumitor boli, ca de exemplu boala ulceroasă.

II. PERMEABILITATEA CAPILARĂ

Prin permeabilitate capilară trebuie să se înțeleagă proprietatea peretului capilar de a lăsa să treacă într-un sens sau într-altul substanțe dizolvate sau nedizolvate. Această funcție se îndeplinește de către endoteliul capilar și membrana sa bazală.

Schimburile de la nivelul endoteliului capilar. Endoteliul, fiind o membrană vie, are o permeabilitate variabilă. În mod obișnuit trec prin aceste membrane : apa, cristaloidele, ureea, acizii aminați, glucoza ; nu trec moleculele protidice. Numai prin alterarea endoteliului, permeabilitatea lui crește și, prin peretele capilar, astfel modificat, vor pătrunde și micromoleculele protidice. Deci, permeabilitatea capilară este crescută (patologic), cînd prin peretele endotelial pot trece spre interstiții și molecule protidice sanguine (10, 11).

La nivelul capilarului se fac schimburi care interesează cele două circulații : 1) longitudinală și 2) transversală.

1. *Schimburile în circulația longitudinală* constau în inversarea sensului circulației sanguine. În capilar circulația arterială ajunge la un punct unde își inversează sensul de scurgere și se transformă în circulație venoasă. Locul acesta poartă numele de punct critic.

2. *Schimburile transversale (transparietale).* Schimburile nutritive ale organismului se fac prin peretele capilar. Pentru ca ele să poată avea loc este necesară intervenția următoarelor elemente esențiale : A) suprafața de filtrare, B) presiunea în capilare, C) presiunea hidrostatică, D) presiunea coloidosmotică sau oncotică, E) permeabilitatea capilară, F) funcția de cărăușie limfatică, G) presiunea osmotică a lichidului interstițial și H) rezistența capilară.

Scanned with OKEN Scanner

A. *Întinderea suprafeței de filtrare.* Suprafața de filtrare este enormă. Krogh (17) a socotit că această suprafață ar fi de 6 300 m², asemănătoare cu un covor lat de un metru și lung de 6 km. Această imensă suprafață de schimb reprezintă poate unul din cele mai importante organe vitale ale corpului animal. Suprafața de schimb a capilarelor poate suferi modificări în funcție de calibrul vascular sau de diverse procese patologice. Viteza de filtrare este dependentă de mărimea moleculară și de gradientul concentrației (Schröder).

B. *Presiunea în capilare.* O creștere a presiunii capilare are drept urmare o mărire a suprafeței de filtrare și modificarea grosimii peretelui capilar (38). Prin modificările de suprafață, de filtrare și de grosime ale peretelui capilar se ajunge la o modificare a filtrării capilare. În timpul creșterii presiunii capilare se mărește suprafața de filtrare și se subțiază peretele capilar (crește și permeabilitatea capilară). Variațiile presiunii capilare sînt foarte mari (18—5,9 mm Hg) (19, 20, 21) la polul venos al capilarului și de 21—48 mm Hg la capul arterial. În funcție de raportul de presiuni de la polul arteriolar și cel venos al capilarului și de lungimea capilarului pot să existe trei modalități de comportare și anume: 1) filtrare pe toată întinderea capilarului, cînd există o mare diferență de presiune (20 mm Hg) între capătul arterial și cel venos; 2) filtrare pe toată întinderea și în cazul unei presiuni capilare joase (21 mm Hg) — fără diferența între cei doi poli — într-un capilar scurt; 3) în cazul capilarelor lungi se produc filtrare la capul arteriolar și resorbție la cel venos. *Numai capilarele lungi sînt dotate cu acest dublu proces de filtrare și resorbție.* În schimb, *capilarele în rețea sînt*, pentru Chambers și Zweifach, *locul unde se face fie numai filtrare, fie numai resorbție.*

Presiunea în capilare este influențată și de viteza de scurgere a sîngelui. În cazul cînd scade viteza de scurgere, gradientul de presiune existent între presiunea hidrostatică și cea coloidosmotică se șterge; în acest fel scade și procesul de filtrare capilară.

Presiunea capilară este influențată de: a) viteza de scurgere a sîngelui; b) de calibrul vascular; c) de histaminemie (histamina crește presiunea), de adrenalinemie; d) de căldură (crește circulația și presiunea în capilare); e) de cantitatea de acetilcolină (scade presiunea, deci scade filtrarea).

Intervenția factorilor de mai sus este reală pentru capilarul lung, capilarul denumit de Chambers și Zweifach „de tip nutritiv" (5, 6).

Scanned with OKEN Scanner

C. *Presiunea hidrostatică* este produsă de apă şi de electroliţi (ClNa). Ea este în exces la polul arteriolar al capilarului (vezi fig. 7).

D. *Presiunea coloidosmotică sau oncotică* se datoreşte proteinelor sanguine şi mai ales serinelor, care au o moleculă mai mică. Dacă o soluţie de proteine 1% produce o presiune de 4 mm Hg, cele 8 g de proteine care se află în mod normal în 100 ml de sînge circulant vor da o presiune coloidosmotică de 32 mm Hg.

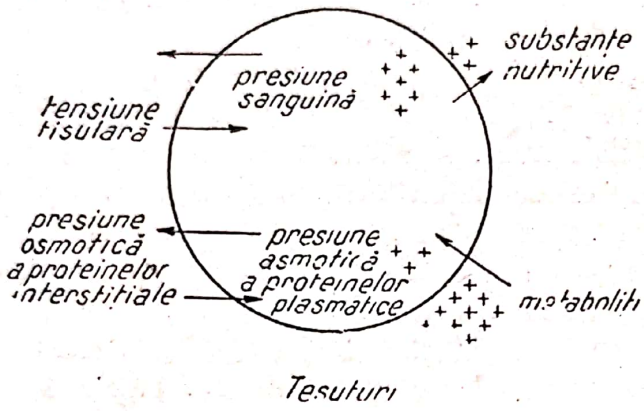


Fig. 6. — Schema schimburilor apei şi ale substanţelor solide, difuzibile la nivelul capilarului sanguin.

În capilarul normal, presiunea coloidosmotică este în exces la polul venos al capilarului.

Deci la fiecare dintre cele două capete ale capilarului lung predomină una din presiuni : hidrostatică la cel arterial şi coloidosmotică la cel venos.

Deosebirea dintre cele două presiuni osmotice reglează intensitatea schimburilor dintre vase şi interstiţii.

Graţie presiunii hidrostatice mai ridicate la extremitatea arterială a capilarului, lichidul trece prin peretele capilar în interstiţii. Cu cît ne îndepărtăm de arteriolă, presiunea hidrostatică se epuizează, pînă ajunge la punctul critic, unde schimburile sînt zero, după care începe predominanţa presiunii coloidosmotice (10). În sectorul venos al capilarului, presiunea coloidosmotică fiind crescută, lichidul trece din interstiţii înapoi în vase. La omul în stare normală, cantitatea de lichid care trece din vase în interstiţii este ceva mai mare decât cea care se întoarce din interstiţii în vase. Plusul de lichid care rămîne în interstiţii este adus înapoi în vase prin intermediul sistemului limfatic.

Aceste schimburi determinate de raportul dintre cele două presiuni osmotice sanguine asigură hrana ţesuturilor. O creştere a presiunii hidrostatice sau o scădere a celei coloidosmotice va intensifica trecerea de lichide din vase spre interstiţii, pe toată suprafaţa capilarului, ca în nefroze şi în insuficienţa cardiacă.

În figura 6 sînt reprezentate schematic schimburile dintre sînge şi ţesuturi. Se poate observa că, atît trecerea substanţelor

nutritive din sînge către ţesuturi, cît şi a metaboliţilor, rezultaţi din arderea tisulară, din ţesuturi către sînge, este dirijată de raportul dintre presiunea sanguină şi cea tisulară şi de diferenţa dintre presiunea hidrostatică sanguină şi cea coloidosmotică.

Perturbările presiunii capilare şi tisulare se repercutează asupra schimburilor capilare. Figura 7 reprezintă diferitele as-

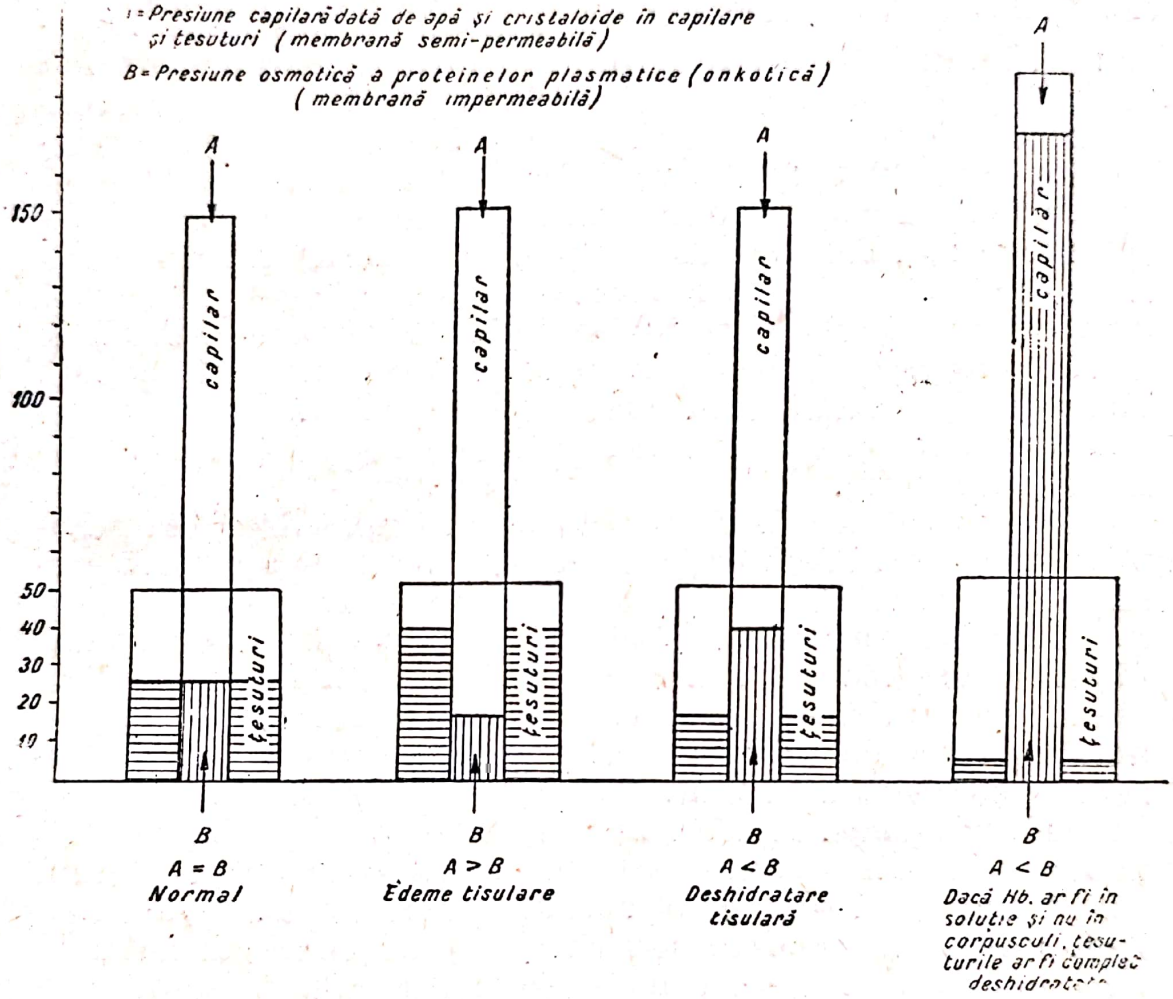


Fig. 7. — **Diferite aspecte ale raportului dintre presiunea hidrostatică şi cea oncotică (*după R. Haden*).**

pecte ale dezechilibrului dintre presiunea hidrostatică şi cea coloidosmotică cu consecinţele lor clinice.

Imaginînd schimburile dintre vase şi interstiţii ca petrecîndu-se în vase comunicante, se observă că ori de cîte ori presiunea hidrostatică este egală cu presiunea coloidosmotică, cantitatea de lichid ce trece prin peretele capilar spre interstiţiu este egală cu cantitatea de apă ce se întoarce din ţesuturi în

Scanned with OKEN Scanner

vas. Nivelul apei libere din țesuturi și vase se menține în cifre normale. Dacă presiunea hidrostatică este mai mare decît presiunea coloidosmotică, transferul hidric din vase spre interstiții este masiv, încît apare un edem hidrosalin interstițial. Apa conținută în vase scade pe cînd apa din țesuturi crește. Se produce deci un decalaj, fie prin creșterea presiunii hidrostatice, cu menținerea în limite normale a presiunii oncotice, fie prin scăderea presiunii oncotice, dar fără modificarea presiunii hidrostatice. În ambele cazuri se produce o deshidratare vasculară însoțită de o hiperhidratare tisulară. Hipovolemia și hemoconcentrarea care au luat naștere excită sistemul supraoptico-posthipofizar (2, 3, 22, 23, 24, 41) și determină o secreție crescută, atît de hormon antidiuretic hipofizar, cît și de aldosteron (11, 27, 28, 29). Prin intermediul acestor doi hormoni, reabsorbția hidrosalină în tubii renali crește, încît edemul interstițial se accentuează, iar dezechilibrul dintre volumul sanguin și lichidul interstițial devine și mai evident. În aceste cazuri, hipovolemia produsă prin creșterea presiunii hidrostatice devine un factor esențial pentru menținerea și accentuarea edemului interstițial.

Dacă presiunea hidrostatică este mai mică decît cea oncotică (în figura 7 A < B), apare un aflux mare de apă din interstiții spre vase. Se produce o denivelare între apa vasculară și cea tisulară, prima crește (hipervolemia) pe cînd a doua scade (deshidratare tisulară). Excesul volemic, prin intermediul regiunii supraoptico - hipofizare, diminuează secreția de hormon antidiuretic și de aldosteron. Reabsorbția tubulară scade, diureza crește favorizată fiind și de creșterea debitului de filtrare prin hipervolemie. Așadar, în timp ce o presiune hidrostatică mărită duce la hipovolemie și edem tisular, o creștere a presiunii coloidosmotice determină o hipervolemie și o deshidratare tisulară. Prima eventualitate favorizează producerea edemului, pe cînd cea de a doua este întîlnită în perioada de resorbție a edemelor.

Ultimul grafic din figura 7 reprezintă o eventualitate extremă, în care presiunea oncotică este foarte mult crescută prin ieșirea hemoglobinei din hematie în plasmă ; volemia este extrem de mare, iar apa tisulară este redusă la minimum încît viața nu ar mai fi posibilă.

Pentru a ilustra și mai bine aceste date, reproducem figura 8 după Litarczek (25), în care se observă cum în mod normal, lichidul vascular suferă o scădere de presiune de la 45 mm Hg la capătul arterial, pînă la 20 mm Hg la capătul venos al

Scanned with OKEN Scanner

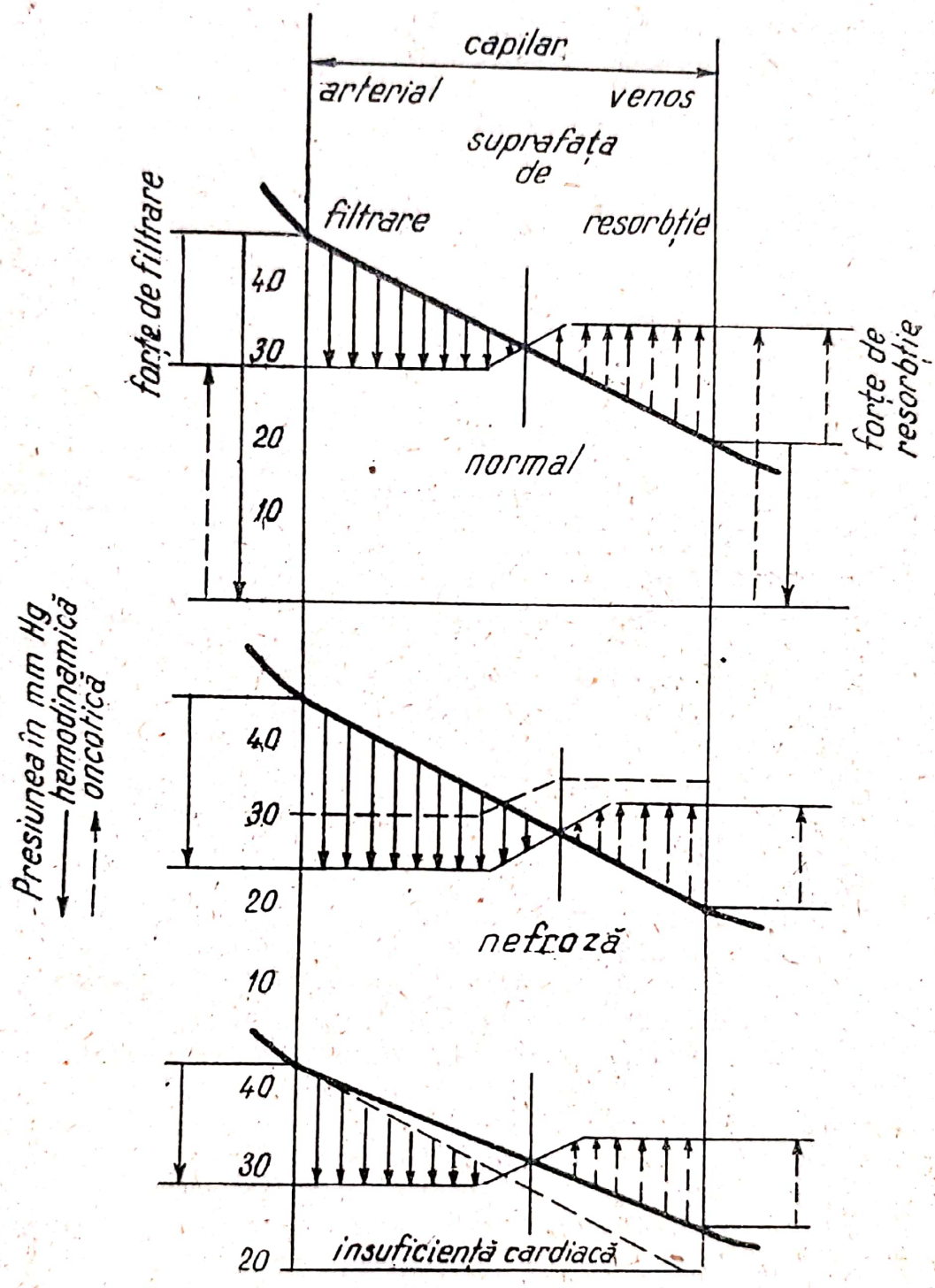


Fig. 8. — Raportul celor două presiuni hidrostatică și oncotică sanguină în stare normală, în nefroză și în insuficiență cardiacă (*după Litarczek*).

Scanned with OKEN Scanner

capilarului. Această trecere de la o presiune mare la una mică ca și echilibrul dintre forțele de filtrare și cele de resorbție, fac ca suprafața triunghiului de filtrare să fie egală cu suprafața celui de resorbție. Punctul critic de schimbare a sensului trecerii lichidiene prin peretele unui capilar lung normal se situează la distanță egală de cele două capete ale capilarului.

În cazul unei nefroze, cînd presiunea de filtrare este mai mare decît presiunea de resorbție (oncotică), se produce edem interstițial în dauna lichidului circulant (hipovolemie).

Dacă diferența de presiune dintre capătul arterial și cel venos este mai mică, din cauza existenței unei presiuni mărite la capătul venos al capilarului (25 mm Hg în loc de 20 mm Hg cît e normal), cum se întîlnește în insuficiența cardiacă, triunghiul de filtrare este mai mare decît cel de resorbție. Deși presiunea hidrostatică și oncotică sînt normale, creșterea presiunii venoase favorizează filtrarea mărită și producerea unui edem tisular — edemul cardiac. Modificarea volemiei accentuează reabsorbția tubulară și deci retenția hidrosalină.

Atît în cazul unei resorbții scăzute prin hipoproteinemie (presiune oncotică egală cu 24 mm Hg), cît și într-o insuficiență cardiacă, punctul critic se deplasează spre capătul venos al capilarului. Triunghiul de resorbție este mai mic decît cel de filtrare și un surplus de apă rămîne în interstiții. Numai dacă presiunea coloidosmotică este mult crescută față de cea hidrostatică (pe figura 7 A<B), punctul critic se deplasează spre extremitatea arteriolară, iar triunghiul de filtrare se reduce, dar crește cel de resorbție.

Dezechilibrul osmotic al plasmei poate el singur să modifice intensitatea și sensul schimburilor, fără ca endoteliul capilar să participe activ.

În schimburile dintre vase și interstiții intervine și un al treilea factor și anume permeabilitatea capilară.

E. *Permeabilitatea capilară* normală permite ca schimburile dintre cele două compartimente ale spațiului extracelular să se producă în funcție de modificările presiunii osmotice — plasmatice. Cu cît membrana endotelială capilară va fi mai suplă, cu atît schimburile se vor face mai ușor. Supleţea peretelui capilar este influențată de gradul de viscozitate al țesutului conjunctiv parietal; deci, cu cît viscozitatea periteliului va fi mai scăzută, cu atît schimburile se vor face mai ușor.

Odată cu vîrsta însă, viscozitatea conjunctivului și deci și a peretelui capilar crește încet, iar schimburile sînt împiedicate și devin mai greoaie. Viscozitatea țesutului conjunctiv depinde

Scanned with OKEN Scanner

de raportul cantitativ dintre acidul hialuronic şi enzima sa hidrolitică, hialuronidaza. Cu cît creşte deci concentraţia în acid hialuronic, cu atît se măreşte şi viscozitatea ţesutului conjunctiv, iar îmbătrînirea devine mai accentuată.

S-a considerat clasic că permeabilitatea capilară depinde de prezenţa unor pori (stomate) în chitul intercelular. Datele actuale arată că permeabilitatea capilarelor este influenţată mai ales de modificările survenite în structura substanţei fundamentale perivasculare şi a membranei bazale a capilarului prin care în mod obişnuit nu pot trece decît particule cu diametrul de 100 Å.

Celulele endoteliate sînt legate între ele prin cimentul intercelular. Acesta, prin consistenţa lui, împreună cu structura în reţea a membranei bazale capilare sînt factorii hotărîtori pentru schimburile capilare. Schimburile capilare, fie că sînt gazoase, electrolitice sau nutritive, sînt activate de acţiunea unor enzime ca hialuronidaza, carboanhidraza (care activează trecerea de CO_2), fosfatazele (care activează trecerea glucido-lipidică) şi colinesteraza, care, desfăcînd acetilcolina, modifică permeabilitatea şi rezistenţa capilarului pe care-l face fragil.

Schimburile capilare pot fi influenţate de sistemele oxido-reductoare neenzimatice, cum sînt glutationul, acidul ascorbic, şi de o serie de hormoni ca ACTH, cortizonul etc.

Substanţa fundamentală perivasculară este formată din fibrile legate între ele prin aşa-numita „Kittsubstanz". Hialuronidaza activează schimburile capilare prin scăderea viscozităţii substanţei intermediare. Mai mult decît atît, hialuronidazele, depolimerizînd mucopolizaharidele, le-ar transforma în veritabili transportori sau depozitari de ioni, funcţie ce s-ar baza pe prezenţa în structura lor a grupei carboxil şi grupei sulfat, determinînd formarea de polielectroliţi, care influenţează schimburile cationice (lucrînd ca schimbători de cationi).

S-ar părea că această proprietate a mucopolizaharidelor de a funcţiona ca polielectroliţi ar sta la baza formării fibrelor conjunctive din substanţa fundamentală puternic depolimerizată şi impregnată cu anumiţi polielectroliţi.

Porii lamelelor conjunctive ale membranei bazale sînt astfel lărgiţi sau strîmtaţi în funcţie de polimerizarea sau depolimerizarea mucopolizaharidelor lamei conjunctive ce se află între cele două lamele ale membranei bazale. Aşa cum am arătat mai sus, echilibrul protido-lipidic al membranei bazale pe de

Scanned with OKEN Scanner

o parte. turgiditatea sau zbîrcirea celulelor endoteliale și a pericitelor, pe de altă parte, cît și alterările în viscozitatea conjunctivului peritelial și a cimentului intercelular, sînt elementele morfologice și chimice care pot interveni *activ* în permeabilitatea capilarelor. Factorii care influențează într-un fel

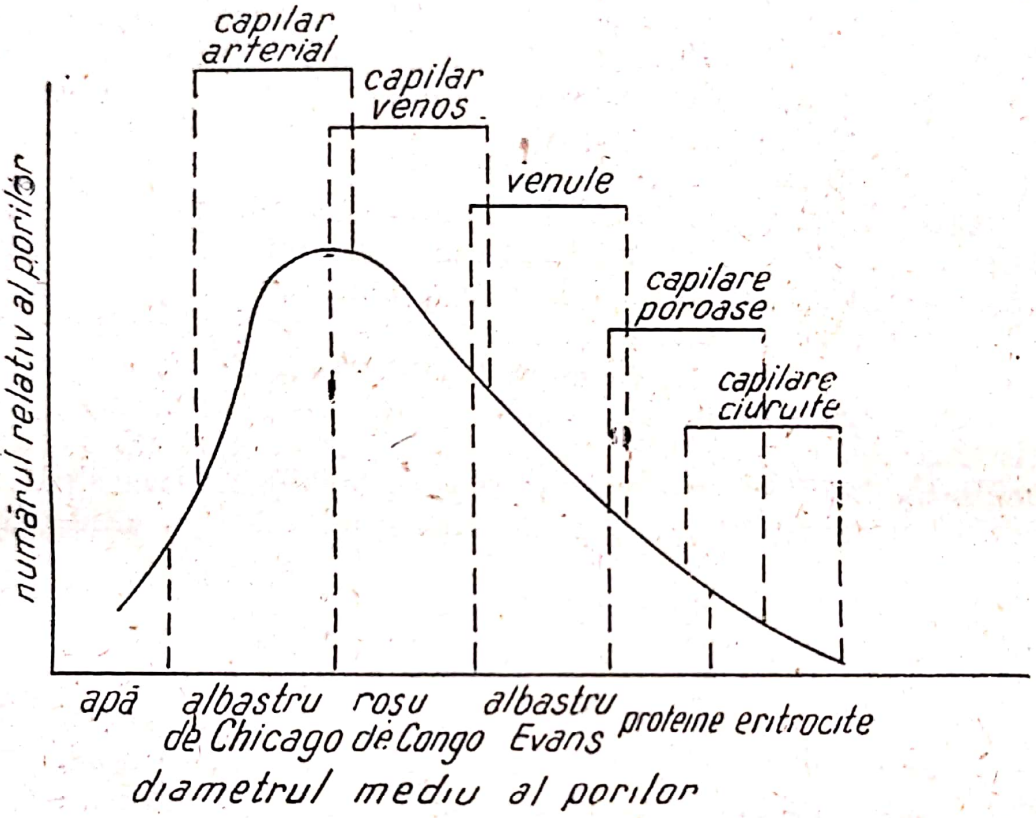


Fig. 9. — Diametrul mediu al porilor (*Zweifach*).

sau altul una sau mai multe din componentele ce intervin în permeabilitatea capilară modifică, la rîndul lor, intensitatea schimburilor dintre vase și țesuturi.

Toate aceste elemente permit să afirmăm că permeabilitatea capilară reprezintă un proces activ la care iau parte, atît peretele capilar, cît și țesutul învecinat vasului. Multă vreme s-a crezut că schimburile capilare s-ar face chiar prin celulele endoteliului capilar, adică ar fi „percelulare". Această părere a fost infirmată de cercetările recente și de constatarea că vasele mai tinere sînt dotate cu o permeabilitate mai mare, prin faptul că cimentul intercelular nu este complet maturizat. Întregul schimb capilar a fost situat pe zona intercelulară. Permeabilitatea capilară este variabilă după organ : există

unele capilare prin ai căror pori intercelulari trec numai lichide, altele prin care trec și proteine, iar altele sînt permeabile pentru substanțe cu molecula mai mică. Pentru a putea să ne dăm seama de variațiile structurale ale capilarelor reproducem după Zweifach (41) figura 9.

Permeabilitatea capilară ar fi pentru Ponder (37) egală cu cantitatea de substanțe, dS, care trece prin peretele capilar în dt de timp. Viteza de trecere a substanței respective este direct proporțională cu suprafața peretelui, A, și cu diferența de presiune între lichidul vascular și cel perivascular. Procesul de trecere prin peretele capilar a unei substanțe date este direct proporțional cu gradul de difuziune al acelei substanțe și invers proporțional cu grosimea peretelui capilar. Toate aceste elemente au fost sintetizate în formula următoare:

$$\frac{dS}{dt} = K\,A\,(C_1 - C_0) \quad \text{în care}$$

K este constanta de permeabilitate, C_1 este presiunea lichidului vascular (mecanică + osmotică) și C_0 este presiunea din afara capilarului.

În ceea ce privește posibilitatea de schimb prin capilar, apa ar fi cea care se bucură de cea mai ușoară trecere, urmată fiind de uree, glucoză și zaharoză. Prin porii intercelulari trec apa și electroliții fără proteine. De aici a ajuns Starling la formula următoare pentru schimburile capilare:

$$C\,P - T\,P = O\,P \text{ plasmă} - O \text{ Pef}$$

C P = presiunea sanguină din capilar,
T P = presiunea de turgiditate a țesuturilor,
O P = presiunea osmotică (e f — lichidul extracelular).

Această ecuație arată că forța ce tinde să împingă apa afară din vas este egală cu forța ce atrage apa în vas (presiunea osmotică a proteinelor).

Ecuația stabilită de Starling se adaptează capilarului ideal care este permeabil pentru apă și electroliți, dar este impermeabil în mod absolut pentru proteine. Un asemenea capilar se află doar în rinichi și în plexurile coroide, în vreme ce restul capilarelor lasă să treacă prin peretele lor o parte din proteine. În acest fel, decalajul osmotic subliniat de ecuația clasică nu mai este decît parțial valabil. Raporturile de presiune intracapilară sau dintre capilar și presiunea tisulară au importanță

Scanned with OKEN Scanner

în schimburile lichidiene cantitative ce trec prin peretele capilar, dar nu influențează trecerea proteică transcapilară ce ține numai de permeabilitate.

Schimburile capilare, filtrarea prin peretele capilar, se fac datorită existenței așa-numitei presiuni capilare, care adesea este mai mare decît cea coloidosmotică, fiind cuprinsă între 0,5 și 0,54 mm Hg. Presiunea capilară crește o dată cu creșterea presiunii venoase și scade o dată cu pierderile sanguine, tot așa cum scade în cazul constricției arteriale sau metarteriolocapilare. În general, de la capul arterial al capilarului către cel venos există un gradient de presiune descrescînd, caracterizat printr-o presiune capilară mai mare la capătul arteriolar și care scade spre capul venos al capilarului. Acest gradient de presiune descrescîndă de la capătul arteriolar la cel venos asigură schimburile lichidiene prin capilar.

Independent de gradientul de presiune descrescîndă, capilarul are un gradient numit de permeabilitate și care reiese din figura 9 reprodusă după Zweifach. Potrivit datelor experimentale concretizate în această schemă se observă că gradientul de permeabilitate crește de la capătul arteriolar către capătul său venos. Permeabilitatea capilară este cu atît mai accentuată, cu cît lungimea capilarului este mai mare. Prin aceasta se subliniază că lungimea capilarului are un rol mai important decît structura sa.

Lungimea capilarului, cimentul intercelular, substanța fundamentală a conjunctivului perivascular, raportul dintre presiunea capilară și cea coloidosmotică nu sînt singurele elemente ce intervin activ în permeabilitatea capilară. Motricitatea peretelui capilar și a arteriolelor, tensiunea venoasă și a țesuturilor învecinate, sînt factorii importanți ce iau parte activă la permeabilitatea capilară. Deficitul de oxigenare a organismului (anoxia), excesul de metaboliți acizi, scăderea pH-ului sanguin sînt factori ce măresc permeabilitatea capilară prin înmuierea cimentului intercelular pe care acidificarea umorilor îl spoliază de componentele sale minerale (de calciu). Datele experimentale au confirmat aceste constatări, întrucît debitul limfatic a crescut totdeauna după acidificarea anoxică a umorilor și țesuturilor. Noi înșine, cercetînd cu proba Landis permeabilitatea capilară a bolnavului chirurgical, șoc decompensat, am constatat totdeauna o filtrare masivă capilară, filtrare bogată și în proteine (plasmexodie). Stadiile avansate ale acidozelor postfebrile, toxice sau infecțioase se însoțesc totdeauna de o hiperpermeabilizare a capilarelor ge-

Scanned with OKEN Scanner

nerale, cu formarea unui edem subclinic care măreşte nevoia de oxigen a ţesuturilor şi nivelează diferenţele osmotice dintre vase, interstiţii şi celule.

În cazul hiperpermeabilităţii prin anoxie, proteinele trec cu uşurinţă din vase în interstiţii. De aici reiese o noţiune deosebit de valoroasă şi anume că în bolile hipoxice apare o creştere a gradientului de permeabilitate capilară, iar edemul interstiţial încetineşte şi mai mult difuziunea gazelor către sau dinspre celule. Se ajunge la o accentuare a hipoxiei vasculare, la un metabolism celular cu predominanţă anaerobiotică, la o tendinţă de acidificare şi, prin aceasta, la hiperpermeabilizarea şi mai accentuată a membranei celulare. Schimburile hidrice şi electrolitice se fac mai încet, transmineralizarea devine şi mai evidentă şi hipoxia iniţială antrenează o anoxie progresivă, uneori ireversibilă. În funcţie de hipoxie se accentuează debitul limfei.

Creşterea permeabilităţii capilare este, în aceste eventualităţi, consecinţa hipoxiei. Indiferent dacă hipoxia se produce prin scăderea presiunii de oxigen — hipoxie hipoxemică — sau prin anemie sau ischemie, apare un aspect tisular asemănător cu cel din hipoxia produsă prin edem interstiţial. Pentru înţelegerea acestor date, reproducem după Grosse-Brockhoff în figurile 10, 11, 12, 13 şi 14 diferitele tipuri de hipoxii tisulare, la care adăugăm hipoxia realizată prin blocarea fermenţilor tisulari (fig. 15).

În figura 10 apare o secţiune transversală printr-un cilindru tisular normal.

Scăderea presiunii sanguine de-a lungul capilarului este urmată de scăderea presiunii parţiale a oxigenului din sînge. Cu cît ne îndepărtăm de capătul arterial al capilarului şi ne apropiem de cel venos, tensiunea oxigenului scade. Scăderea acestei tensiuni (pO_2) determină o micşorare progresivă a numărului de molecule de O_2 în cilindrul tisular şi în regiunea învecinată cu segmentul venos al capilarului. Deci, în mod normal, ţesuturile sînt cu atît mai puţin oxigenate, cu cît sînt mai îndepărtate de capătul arterial al capilarului. În cilindrul tisular se delimitează un triunghi, în care numărul de molecule de oxigen este scăzut, totuşi suficient să asigure oxigenarea tisulară.

În figura 11 este reprezentată hipoxia prin scăderea oxigenului din sînge.

Dacă presiunea sanguină este mică, astfel că la capătul arterial al capilarului ajunge la numai 30 mm Hg, iar la extremitatea venoasă la 10 mm Hg, presiunea oxigenului în

Scanned with OKEN Scanner

capilare este foarte scăzută (reprezentată grafic prin scurtarea săgeților). Scăderea presiunii parțiale de O_2 produce o lărgire impresionantă a triunghiului cu un număr mic de molecule de O_2. La capătul venos al capilarului, în teritoriul hipoxic,

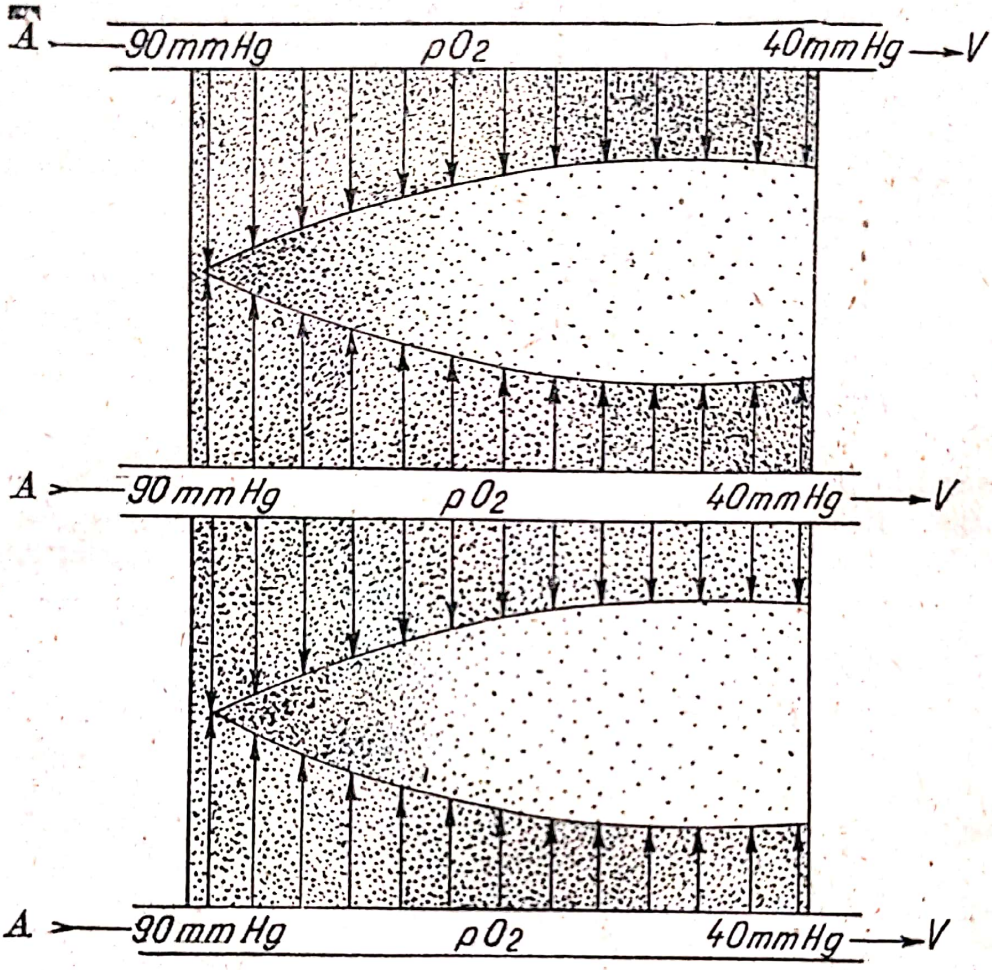


Fig. 10. — Oxigenare normală (*după Grosse-Brockhoff*). Secțiune transversală printr-un cilindru tisular. *A* — capătul arterial al capilarului. *V* — capătul venos al capilarului. Săgețile reprezintă presiunea de O_2 de-a lungul capilarului. Punctele reprezintă numărul de molecule de O_2 în cilindrul tisular. Și în celulele cele mai depărtate de porțiunea venoasă a capilarului sînt molecule de O_2 suficiente.

apare chiar o zonă lipsită total de O_2 — anoxică. Figura 12 reprezintă hipoxia anemică, care apare în cazul anemiilor de orice origine. În timp ce presiunea parțială a oxigenului în capilarul arterial este normală, ea suferă o prăbușire bruscă în capilarul venos.

Scanned with OKEN Scanner

Această reducere accentuată a presiunii oxigenului se datorește cantității mici de hemoglobină. Volumul de oxigen înmagazinat este redus și se epuizează ușor în segmentul arterial al capilarului. La capătul venos al capilarului nu rămîne decît un număr foarte mic de molecule de oxigen, încît apare un triunghi de hipoxie sau chiar de anoxie.

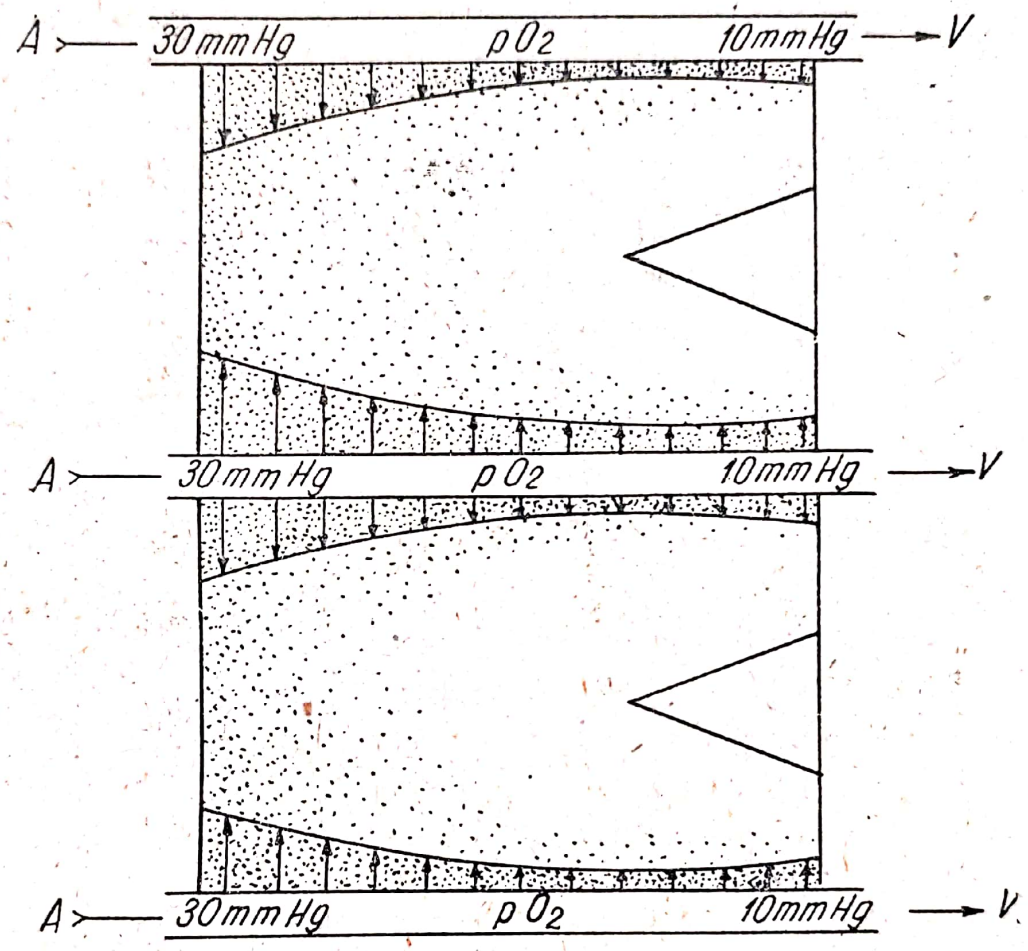


Fig. 11. — Hipoxie hipoxemică (*după Grosse-Brockhoff*). Presiunea de O_2 este mult scăzută, chiar în capilarul arterial, și scade în porțiunea venoasă a capilarului sub limita critică. Triunghiul reprezintă o secțiune în porțiunea de țesut, total lipsită de molecule de O_2 (zonă anoxică). (Pentru explicarea schemei, vezi legenda fig. 10.)

Dacă presiunea oxigenului de-a lungul capilarelor este normală, dar se reduce calibrul capilarelor mijlocii (fig. 13), numărul de molecule de oxigen care pătrund în țesuturi este neîndestulător, încît zona tisulară hipoxică se lărgește, iar în interiorul ei, spre extremitatea venoasă a capilarului, apare o zonă triunghiulară anoxică.

Scanned with OKEN Scanner

Existența acestei zone anoxice explică apariția gangrenelor în hipoxiile ischemice.

În figura 14 este schematizată realizarea hipoxiei în cazul edemelor interstițiale.

Edemul interstițial, determinat, fie de staza venoasă, fie de hipèrpermeabilizare sau de hipotonia capilară, lărgește mult

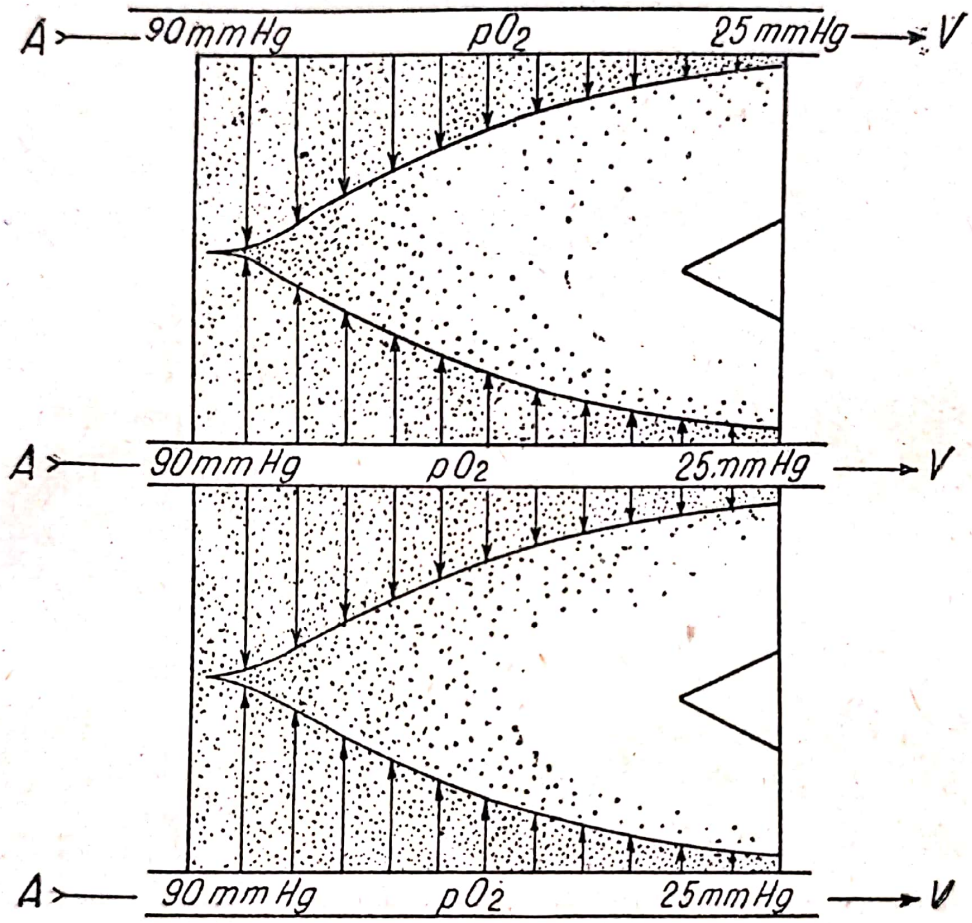


Fig. 12.— Hipoxie anemică (*după Grosse-Brockhoff*). Presiunea de O_2 în capilarul arterial este normală, scăderea ei de-a lungul capilarului este mult accentuată datorită lipsei rezervorului de O_2 (hemoglobina). Triunghiurile reprezintă zonele în pericol de anoxie. (Pentru explicarea schemei, vezi legenda fig. 10.)

spațiul cuprins între vase și celule. Brockhoff reprezintă această modificare, prin lărgirea vaselor limfatice. Deși tensiunea oxigenului poate rămîne normală în capilare, din cauza lărgirii spațiului de difuziune, numărul de molecule este din ce în ce mai mic spre capătul venos al capilarului, încît apar zonele hipoxică și anoxică.

În cursul acestor expuneri am folosit frecvent expresia de oxigen molecular. Într-adevăr, cea mai mare parte de oxigen molecular — 62% — se află în organism. Forma aceasta moleculară este însă inertă din punct de vedere chimic. Pentru activarea oxigenului este necesară intervenţia enzimelor catalitice. Una din cele mai rudimentare forme de oxidaţie, pro-

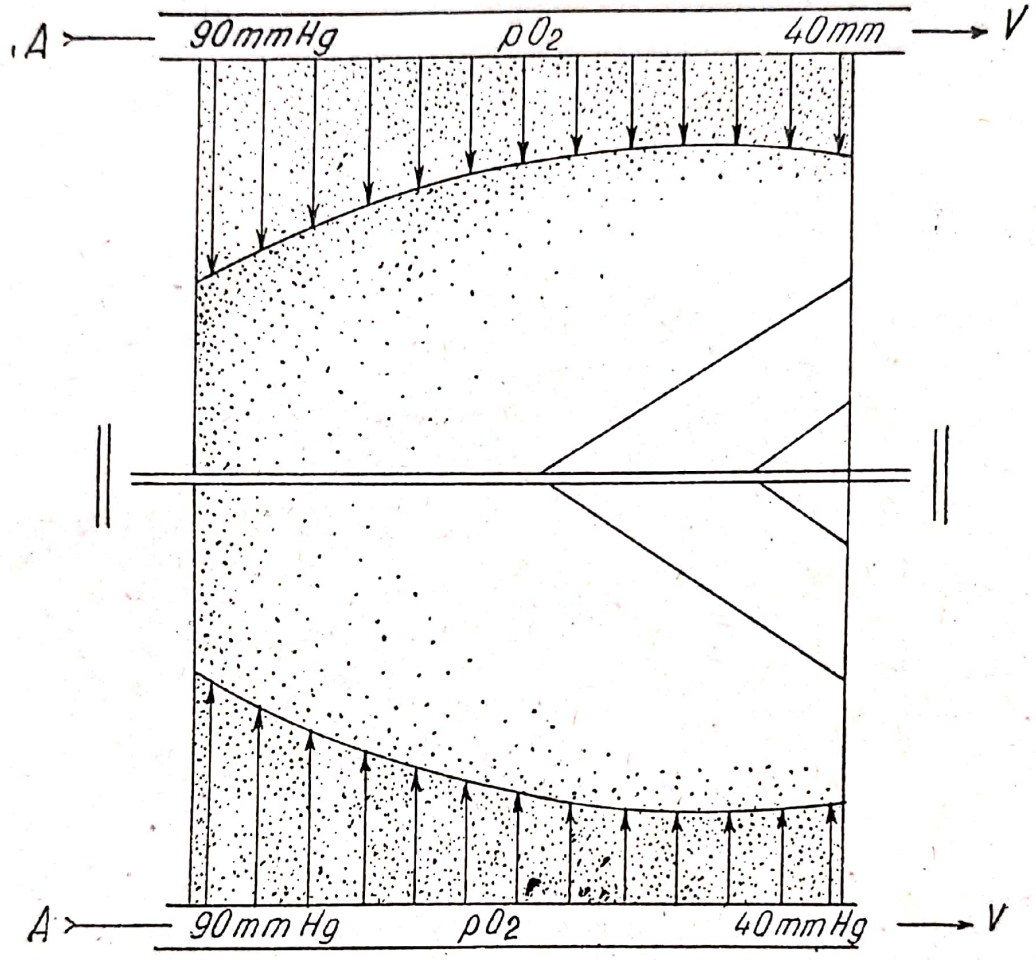


Fig. 13. — Hipoxie ischemică (*după Grosse-Brockhoff*). În timp ce de-a lungul capilarului deschis presiunea de O_2 este normală, prin închiderea capilarelor mijlocii se nasc zone mai mari hipoxice sau chiar anoxice. (Pentru explicarea schemei, vezi legenda fig. 10.)

dusă de oxigenul molecular în prezenţa enzimelor catalitice, este fermentaţia acetică care se realizează după următoarea ecuaţie:

$$CH_3-CH_2OH + O_2 \longrightarrow CH_3-COOH + H_2O.$$

Exemplele ce se pot da sînt foarte numeroase. În toate reacţiile este necesară prezenţa biocatalizatorilor. În general,

orice proces de oxidare a unui corp presupune o accentuare a electropozitivității sale, pe cînd o reducere a sa este sinonimă cu accentuarea electronegativității sale. Deci, dacă un element cîştigă sarcini pozitive sau pierde din sarcinile sale negative, ne găsim în fața unui proces de oxidare. Trecerea fierului din

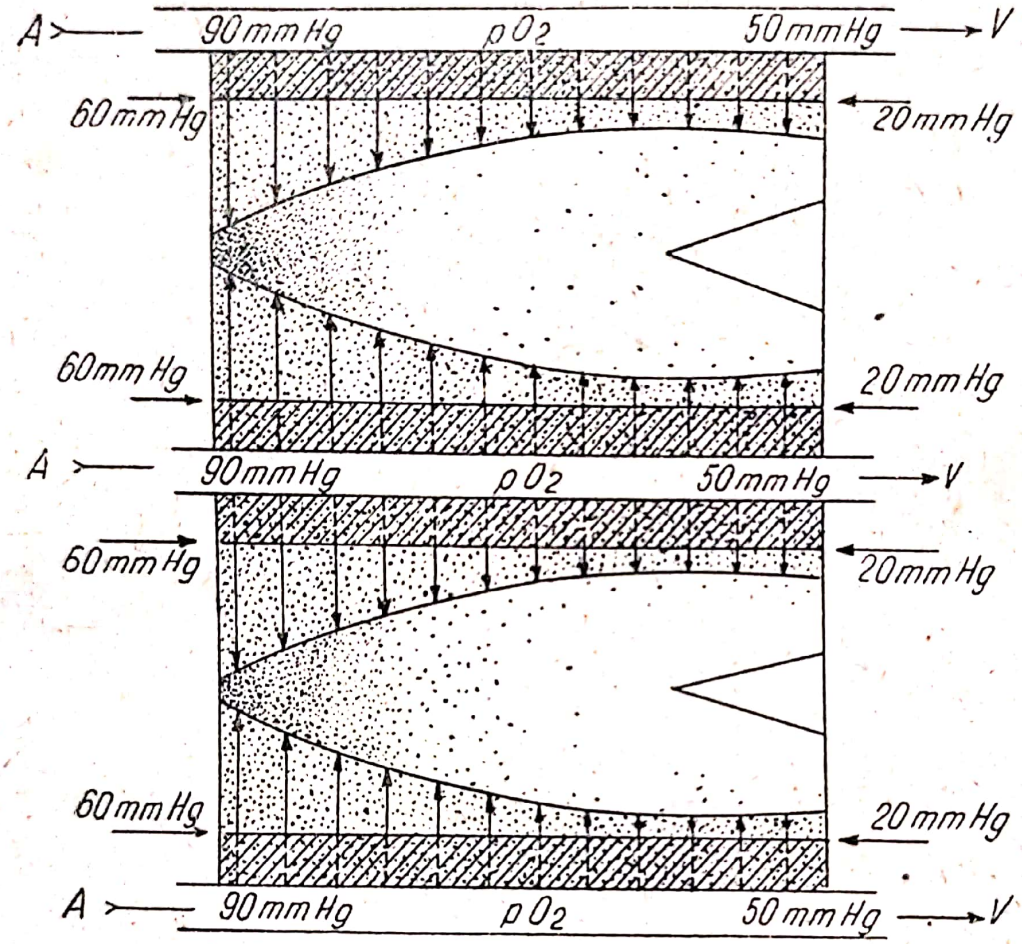


Fig. 14. — Hipoxie prin edem interstițial (*după Grosse-Brockhoff*). Producerea de zone tisulare hipoxice prin edem interstițial (de exemplu, acțiune toxică histaminică). Prin edemul interstițial se lărgește spațiul limfatic dintre capilare și țesuturi (benzile haşurate). Prin aceasta, se mărește zona de difuziune pentru oxigen și se îngreunează difuziunea oxigenului. La capătul capilarului venos iau naştere, în țesuturi, zone hipoxice și chiar anoxice (triunghiurile). (Pentru explicarea schemei, vezi legenda fig. 10.)

stare bivalentă în stare trivalentă este o oxidare, iar fenomenul invers reprezintă o reducere. Oxidarea fierului este efectul pierderii unui electron.

$$2FeO + O \longrightarrow Fe_2O_3.$$

Scanned with OKEN Scanner

Reducerea fierului se face prin cîştigul unui electron. Deci un corp oxidează ori de cîte ori eliberează electroni sau hidrogen, pe cînd reducerea lui înseamnă fixare de electroni sau de hidrogen. Aceste date ajută înţelegerea anoxiei histotoxice, produsă de blocarea fermenţilor respiratori, a cărei schemă o reprezintă figura 15.

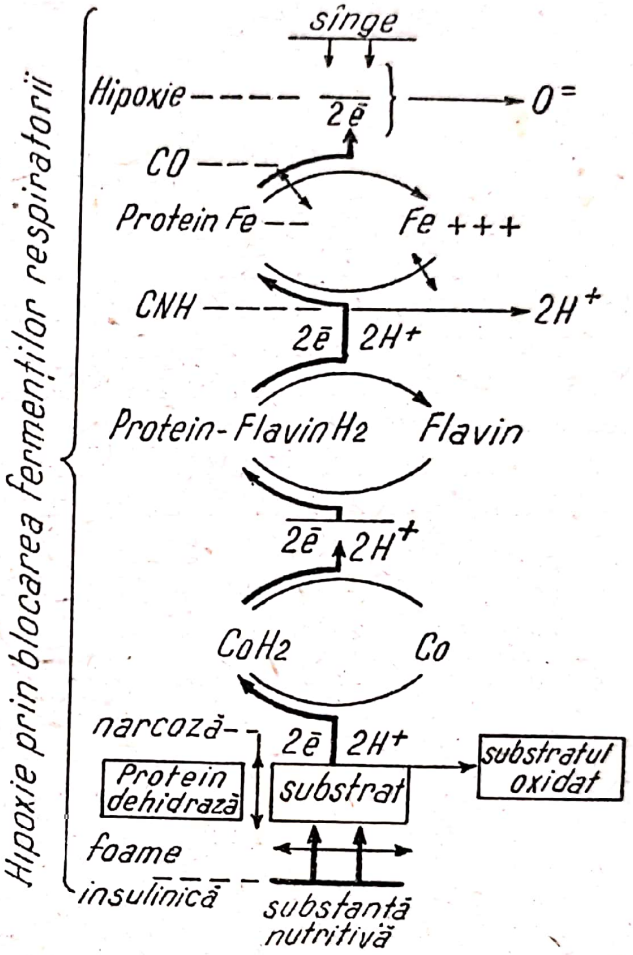
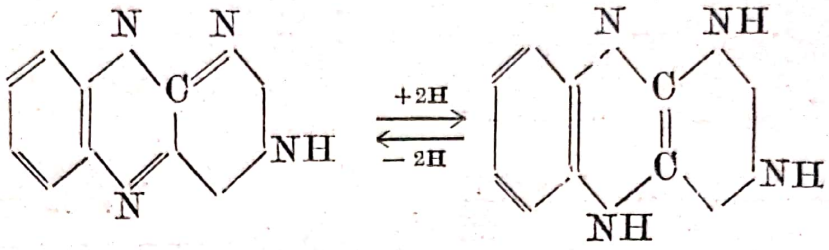


Fig. 15. — Reprezentarea schematică a hipoxiei prin blocarea fermenţilor respiratori (anoxie histotoxică) (*După E. Opitz, citat de Grosse-Brockhoff.*)

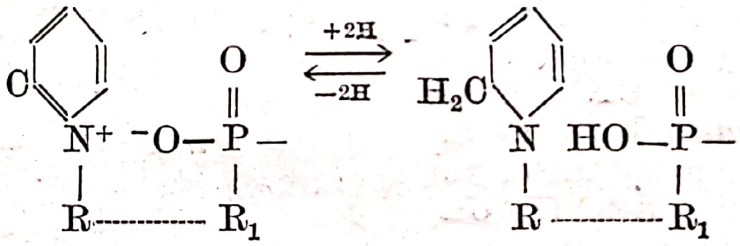
Anoxia histotoxică poate avea drept cauză în primul rînd blocarea fermenţilor cu fier care lucrează în mediu aerob. Holofermentul, al cărui grup activ este fierul bivalent, pierzînd două sarcini electrice negative se transformă (se oxidează) în fier trivalent inactiv, din punct de vedere tisular. Acest proces de oxidare poate fi blocat printr-o intoxicaţie cu CO. Procesul invers de reducere poate fi împiedicat printr-o intoxicaţie cu CNH. Oxidarea fierului bivalent în fier trivalent se însoţeşte de eliberarea a 2 H. Un proces de blocare prin oxidare se poate întîlni şi în cazul fermentului galben al lui Warburg, denumit în schemă protein-flavin. Prezentat sub această formă, se observă că fermentul se găseşte în stare redusă. Grupul activ al acestui ferment îl reprezintă aloxazina, datorită prezenţei în inelul său a dublelor legături care unesc azotul cu unul din carbonii vecini. În prezenţa unui corp dehidrogenat (de oxidat) se poate deschide dubla legătură şi se poate fixa un H de valenţa disponibilă. Invers, dacă se produce o oxigenare, H este eliminat, iar

valența revine la N. Ecuația schematică a acestor oxigenări este următoarea :



Reducerea se produce concomitent cu oxidarea substratului. Indiferent de modul oxidării, prin narcoză sau prin proteindehidrază, substratul se încarcă cu sarcini pozitive, așa cum arată și fig. 15.

Hipoxia histotoxică poate fi realizată și prin blocarea acțiunii piridin-nucleotidului, grupul activ al codehidrazelor. Acestea au un rol important în oxidările tisulare, funcționînd ca dehidrogenaze, datorită posibilității de a fixa H, prin intermediul azotului din nucleul piridinic legat cu dublă legătură de un carbon. Schema următoare indică reacțiile care au loc. Sînt figurate grupele active ale codehidrazei, restul moleculei fiind notat cu R și R′.



Se pare că acțiunea respiratoare a codehidrazei I este diferită de cea a codehidrazei II. Prima lucrează în special asupra transporturilor neenzimatici de hidrogen din ciclul lui Krebs, adică asupra acidului succinic, fumaric și nucleic. Codehidraza poate fixa sau ceda H pe care îl transportă compușii dicarboxilici ai ciclului lui Krebs. Prin aceste fenomene, procesele de oxidare celulară sînt strîns legate de fosforilarea oxidativă, de refacerea potențialului energetic al țesuturilor și menținerea echilibrată a metabolismului glucidic și protidic. Codehidraza II ia parte la oxidările tisulare în contact cu citocromul. Expunerea acestor date face mai ușor de înțeles figura 15. Se observă cum substratul proteic poate fi oxidat în primul rînd de acțiunea proteindehidrazei, dar și prin oxi-

darea codehidrazelor, a fermentului galben sau în sfîrşit a fermentului respirator Warburg. Sistemul de oxidare aerobiotică al fermentului respirator, poate fi inhibat prin CO sau prin CNH, primul blocînd transformarea Fe^{++} în Fe^{+++}, iar al doilea a Fe^{+++} în Fe^{++}. Atît CO, cît şi CNH sînt lipsite total de acţiune asupra oxidării anaerobe, adică asupra fermentului galben şi a codehidrazei. Prin blocarea grupului activ al fermenţilor respiratori se ajunge la hipoxie histotoxică. Anoxia histotoxică se poate realiza prin inhibarea fermenţilor respiratori care intervin, fie în faza aerobă (citocromi cu Fe^{++} sau cu Fe^{+++}), fie în faza anaerobă (ferment galben, codehidrază). Din aceeaşi figură reiese faptul că în apariţia anoxiei histotoxice un rol esenţial îl joacă oxidarea substratului şi numai în al doilea rînd sînt blocaţi fermenţii respiratori ai fazei anaerobe (codehidrază, protein-flavin) şi în cele din urmă fermenţii respiratori ai fazei aerobe (citocrom).

Toate eventualităţile patogenice expuse mai sus determină în cele din urmă o acidoză tisulară, o hiperpermeabilizare capilară şi un edem interstiţial subclinic care accentuează hipoxia. Se produc o alterare a activităţii enzimatice şi o nivelare electrolitică între interstiţii şi celule. Judecînd în felul acesta, hiperpermeabilizarea nu apare ca un proces specific, ci ea poate fi rezultatul unei serii întregi de mecanisme care duc la hipoxie şi acidoză. Ea mai reprezintă încă o etapă reversibilă. În momentul în care hiperpermeabilizarea capilară este urmată de o alterare a funcţiei enzimelor tisulare, procesul a devenit, de cele mai multe ori, ireversibil terapeutic. Calea de producere a unei hiperpermeabilizări capilare poate fi diferită de la o boală la alta, dar de la hiperpermeabilizarea capilară la alterarea enzimatică celulară, calea este aceeaşi pentru toate bolile şi anume hipoxie, edem interstiţial.

Permeabilitatea capilară este influenţată şi de proteinele plasmatice. Perfuzia cu soluţie Ringer a unui ţesut poate determina în cele din urmă apariţia de edeme, dar dacă se adaugă la lichidul de perfuzie substanţe coloidale, edemul nu se mai produce chiar dacă perfuzia continuă vreme îndelungată. Zweifach (40,41) a atribuit acest fapt unei coagulări a proteinelor plasmatice sau perfuzate pe porii cimentului intercelular, care în caz de perfuzie numai cu soluţie Ringer, nu numai că nu se obstruează, dar se lărgesc prin acţiunea de spălare a conţinutului mineral al cimentului intercelular de către soluţia Ringer.

Filtrarea capilară creşte prin hipertermie ca şi prin expunere la frig. În felul acesta se explică edemele indivizilor care

Scanned with OKEN Scanner

trec brusc de la un ținut temperat la unul tropical ca și hiperpermeabilizarea capilară la membrele inferioare care au suferit o degerătură de gradul I. Edemul prin exces termic sau prin degerare se datorește unei împovărări excesive a capilarelor limfatice care nu reușesc să dreneze tot lichidul filtrat prin peretele capilar. Este vorba deci de un edem prin insuficiență dinamică limfatică.

Vitaminele C, P și E au un rol important în menținerea unei permeabilități capilare normale. O serie întreagă de sub-

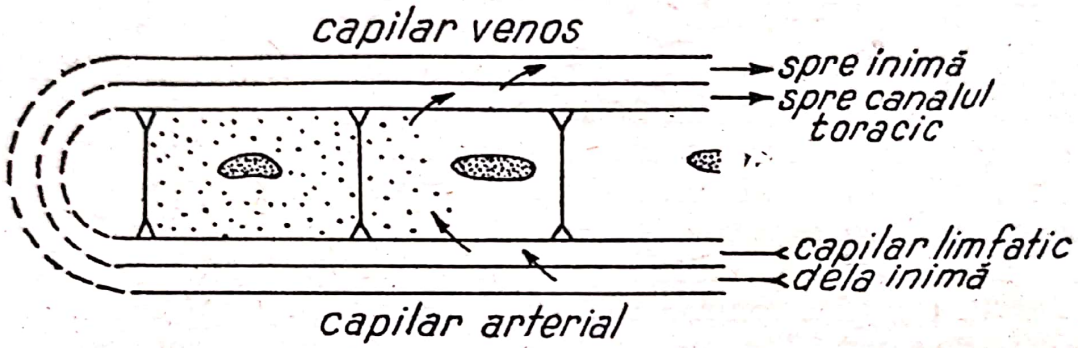


Fig. 16. — Schimburi de lichid între spațiul sanguin, spațiul limfatic și celulă.

stanțe măresc permeabilitatea capilară și anume : substanțele histaminice (de tip H) care intervin prin mărirea suprafeței de filtrare (capilarodilatație), sărurile biliare, saponina, veninul de șerpi, de păianjeni, de albine, clorura mercurică, arsenicalele și sărurile metalelor grele care sînt substanțe hiperpermeabilizatoare prin acțiunea citotoxică exercitată de ele asupra celulelor endoteliului capilar.

F. *Funcția de cărăușie limfatică.* Capilarele limfatice situate între capilarul sanguin și celule, așa cum se vede în figura 16, au un rol important în echilibrul volumetric și osmotic al celor trei spații lichidiene ale organismului, deoarece ele absorb o parte din lichidul interstițial. Schimburile capilare sanguine lasă să treacă în interstițiu o cantitate de lichid mai mare decît cea care se reîntoarce din interstiții în vas. Acest rest lichidian interstițial ajunge în circulația venoasă prin intermediul funcției de cărăușie pe care o îndeplinește sistemul capilar limfatic. În cazul cînd funcția de transport a limfaticelor este insuficientă, se acumulează lichid în interstiții și apare edemul. În procesele de regenerare vasculară dintr-un teritoriu anumit se refac întîi capilarele sanguine și apoi cele limfatice.

Scanned with OKEN Scanner

În această perioadă cuprinsă între termenul de refacere al capilarului sanguin și cel de refacere al capilarului limfatic, echilibrul dintre capilarul sanguin, lichidul interstițial și capilarul limfatic este stricat. O mare cantitate de plasmă trece în interstiții, unde stagnează din cauza insuficienței capilarului limfatic. Apare edemul zis de regenerare (Joffey) întîlnit în țesutul de granulație sau în cicatricele hipertrofice. Cu cît cicatricea este mai vascularizată, cu atît dezechilibrul lichidian este mai accentuat.

G. *Presiunea osmotică a lichidului interstițial* este mai mică decît a plasmei, acest lichid fiind foarte sărac în proteine. Asupra rolului osmotic al interstițiului, vom reveni într-un capitol special.

H. *Rezistența capilară* este definită de Küchmeister (1) ca fiind „proprietatea peretelui capilar de a menține în circulație elementele corpusculare, măsurată prin permeabilitatea peretelui capilar pentru eritrocite la o anumită sub- sau suprapresiune". Apariția purpurei este semnul alterării peretelui capilar, a rezistenței lui.

BIBLIOGRAFIE

1. **Bartelheimer H. u. Küchmeister H.** — Kapillaren und Interstitium, Editura G. Tieme, Stuttgart, 1955.
2. **Bartter F. C.** — *Metabolism*, 1956, nr. 4, p. 369.
3. **Bartter F. C., Liddle G. W., Duncan L. E.** — *Journ. of Clin. Invest*, 1956, nr. 11, p. 1036.
4. **Britanisski G. R.** — *Ther. Orh.*, 1923, nr, 1, IV, p. 126—136.
5. **Chambers R., Zweifach B. W.** — *Physiol. Rev.*, 1957, nr. 27, p. 436.
6. **Chambers R., Zweifach B. W.** — *J. cell. Comp. Physiol.*, 1940, nr. 15, p. 255. *Am. j. Anat.*, 1944, nr. 75, p. 173.
7. **Clara M.** — *Dtsch. Zellforsch.*, 1952, nr. 37, p. 389—405.
8. **Clara M.** — *Dtsch. Zschr. Nervenk.*, 1953, nr. 171, p. 62—77.
9. **Dalton A. J.** — *Nat. Cancer Inst.*, 1951, nr. 11, p. 1 163—1 185.
10. **Eppinger H.** — Die Permeabilitätspathologie, Ed. Springer, Wien, 1949.
11. **Eppinger H.** — Hepato-Lienale Erkrankungen, Ed. J. Springer, Berlin, 1920.
12. **Funck-Brentano L. J.** — *Presse Méd.*, 1957, nr. 9, p. 184—188.
13. **Gamble I.** — Chemical anatomy physiology and pathology of extracellular fluid, Harward Unive sity Press, Cambridge Mass, 1947.
14. **Grosse-Brockhoff F.** — Einführung in die pathologische Physiologie, Springer, Berlin, 1950.
15. **Harvey W. H.** — Exercitatio nova de motu cordis et sanguinis, Frankfurt, 1928.
16. **Hall B. V.** — Proc. of Fifth Annual Conference on the nephrotic Syndrome, 1953, National Nephrosis Foundation Inc. New York nr. 4.
17. **Krogh A.** — Anatomie und Physiologie der Kapillaren, Ediția a II-a. Berlin, 1949.
18. **Kriukov A. N.** — *Folia hematolog.*, 1949, nr. 1, p. 56.

Scanned with OKEN Scanner

19. Landis E. M. — *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1946, nr. 46, p. 713.
20. Landis E. M. — *Physiol. Rev.*, 1934, nr. 14, p. 404.
21. Landis E. M., Jonas L., Engevine M., Erb W. — *J. Clin. Invest.*, 1932, nr. 11, p. 717.
22. Lichtwitz A., Parlier R., Hioco D., Delaville M. — *Annales de Biol. Clinique*, 1956, nr. 1—2, p. 122.
23. Lichtwitz A., Parlier R., Hioco D., Delaville M. — *La sem. des Hôpit.*, Pathologie et biologie, 1957, nr. 19, p. 1 745—1 753.
24. Luetscher J. A. Fr., Wittstein A., Neher A. — *Experientia*, 1954, nr. 10, p. 456.
25. Litarczek Gh., Păun Radu, Rădulescu I. — Elemente de fiziopatologie generală a nutriției, Edit. Jean Leon, București, 1948.
26. Mach R. — Les troubles du métabolisme du sel et de l'eau, Ed. Masson, Paris, 1945.
27. Mach R. S. etc. — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1955, nr. 51, p. 1229.
28. Mach R. S. etc. — *Bull. mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1955, nr. 7, p. 726.
29. Mach R. S., Mach E. — *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1956, I, p. 619.
30. Mihai C., Filipescu Z. — Apa la obezi. În Metabolismul normal și patologic al apei, sării și potasiului. Editura medicală, București, 1955, p. 150.
31. Mihai C., Georgescu Leonida, Dimitriu M. — *Rev. Morfologia norm. și pat.*, 1956, nr. 1, p. 73—82.
32. Niessing Kl. — *Verh. Anat. Ges.* 48 Vers. Anat. Auf. Erg. 1951, vol. 7, p. 42—60.
33. Niessing Kl. — *Dtsch. Zschr. Nervenk.*, 1952, nr. 168, p. 485—498.
34. Pappenheimer J. R. — *Physiol. Rev.*, 1953, nr. 33, p. 387—423.
35. Peters John P. — Water balance in health and disease. Diseases of metabolism de J. G. Duncan, Ediția a 2-a. Ed. Saunders, Philadelphia, 1947.
36. Policard H. — Précis d'histologie physiologique, Ediția a 3-a, Editura G. Doin, Paris, 1934.
37. Ponder Er. — The capillaries and the lymphatics in Fulton I.: A text book of Physiology, p. 557—558, Editura W. B. Saunders, Philadelphia, Londra, 1950.
38. Schröder W. — Die Bedeutung hemodynamischer Faktoren für den Stoffaustausch durch die Kapillarenwand. Kap. u. Interst. Ed. G. Tieme, Stuttgart, 1955.
39. Wolff H. P. etc. — *Klin. Wschr.*, 1956, nr. 13—14, p. 366.
40. Zweifach B. W. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1948, nr. 10, p. 225.
41. Zweifach B. W. — 3 Conference of Faktors Regulating Blood Pressure, New York, 1949.
42. Zarelki I. I. — *Terapeut. Arh.*, 1950, nr. 3, p. 65.
43. Zveriov A. I., Pineghina N. I. — *Sov. med.*, 1949, nr. 6. p. 27.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al III-lea

COMPONENȚA DIVERSELOR LICHIDE ALE ORGANISMULUI

Pe lîngă lichidul extracelular, bogat în clorură de sodiu și bicarbonat de sodiu (fig. 17), în corpul omenesc iau naștere diverse secreții, în a căror compoziție chimică intră substanțele minerale și ionii care fac parte din compoziția chimică a lichidului extracelular. Astfel, sucul gastric este bogat în acid clorhidric și sodiu. O pierdere mare de suc gastric, ca cea din stenozele pilorice, lipsește organismul de ioni de hidrogen și produce alcaloză (10).

În figura 17 redăm, după Gamble (4), compoziția diverselor secreții organice reprezentate comparativ în mEq.

Se observă din această figură că secreția cea mai bogată în H^+ este sucul gastric, în timp ce sucul pancreatic este foarte bogat în Na^+. Aceste date explică de ce pH-ul cel mai scăzut din organism se află în stomac, iar pH-ul cel mai crescut, în duoden. În cazul pierderii unei cantități mari de suc gastric (acid) poate apărea o alcaloză, în timp ce o diaree duodenală, care spoliază organismul de sodiu, va determina o puternică acidoză.

Aceste date sînt importante și este necesar să fie cunoscute, deoarece atitudinea terapeutică urmează să fie diferită față de o deshidratare, după cauza care a produs-o, adică vărsături gastrice sau diaree duodenale sau diaree situate pe un segment mai jos al intestinului.

Din tabelul în care este arătată compoziția plasmei sanguine, se observă că plasma conține proteine, în vreme ce ele nu apar în lichidul interstițial.

Scanned with OKEN Scanner

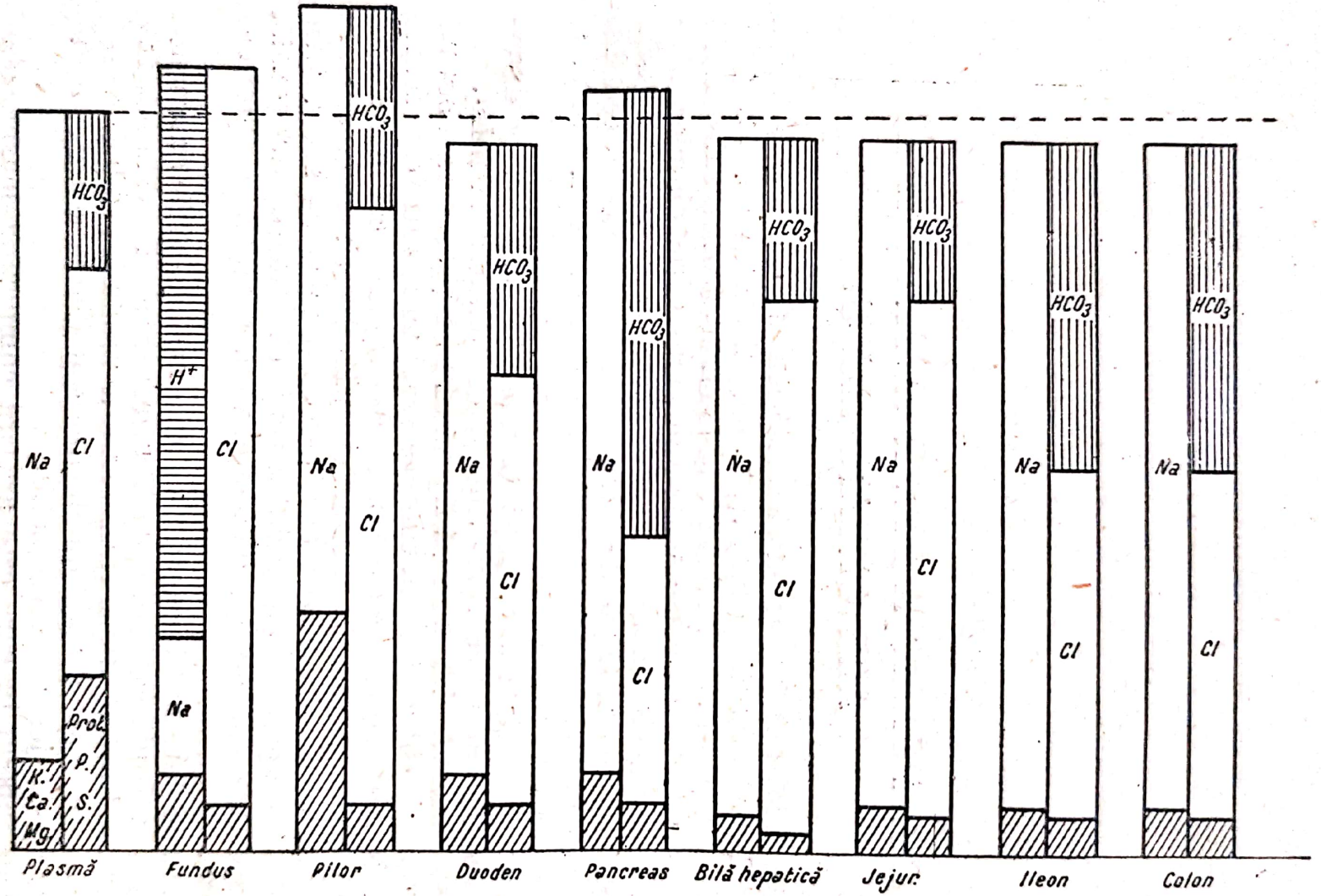


Fig. 17. — Compoziția ionică a secreților digestive (*după Gamble*) în comparație cu compoziția ionică a plasmei sanguine.

PLASMA SANGUINĂ

Compoziția plasmei exprimată în mEq la litru este următoarea, după William A. Brodsky (2)

Tabelul II

Cationi	mEq/l	Mg%ml	Anioni	mEq/l	Mg%ml
Na	142	326	CO_3H	27	16
K	5	19	Cl	103	366
Ca	5	10	PO_4H	2	3
Mg	3	4	SO_4	1	16
			acizi org.	6	—
			proteine	16	
	155			155	6 000

Electroliții plasmei, ca și cei ai lichidului interstițial, sînt Na și Cl. În aceste lichide se află 142 mEq de Na și 103 mEq de Cl. În tabelul rezumativ al compoziției plasmei, cît și în figurile 18 și 19, se observă că suma cationilor este egală cu suma anionilor. Sînt în general 155 mEq l anioni și 155 mEq/l cationi.

Se poate calcula din aceste date valoarea electrolitică totală a plasmei ca fiind egală cu 310 mEq/l.

Dacă se exclude anionul CO_3H^-, suma cationilor va fi mai mare cu 27 mEq. În acest fel, dacă nu luăm în considerare anionul carbonic CO_3H, plasma va avea un surplus de 27 mEq cationi la litru.

Plusul cationic la litrul de plasmă — 27 mEq — este numit de Van Slyke „baza disponibilă" a organismului. Atîta vreme cît „baza disponibilă" nu este neutralizată de alți anioni decît de CO_3H, pH-ul sanguin va rămîne mai departe alcalin — 7,4. Acest disponibil bazic asigură o discretă alcalinitate umorală.

În mod normal, 60% din volumul CO_2 se combină cu cei 27 mEq bazici. Acidul carbonic fiind un acid slab se disociază foarte puțin. După legea Guldberg-Waage, gradul de disociere este în funcție de concentrația soluției în CO_3H.

Concentrația în CO_3H depinde de baza disponibilă capabilă să-l blocheze. Orice scădere a bazei disponibile se va asocia cu o creștere a H^+. O acidoză se naște ori de cîte ori baza fixă scade, iar o alcaloză, ori de cîte ori baza disponibilă crește

Scanned with OKEN Scanner

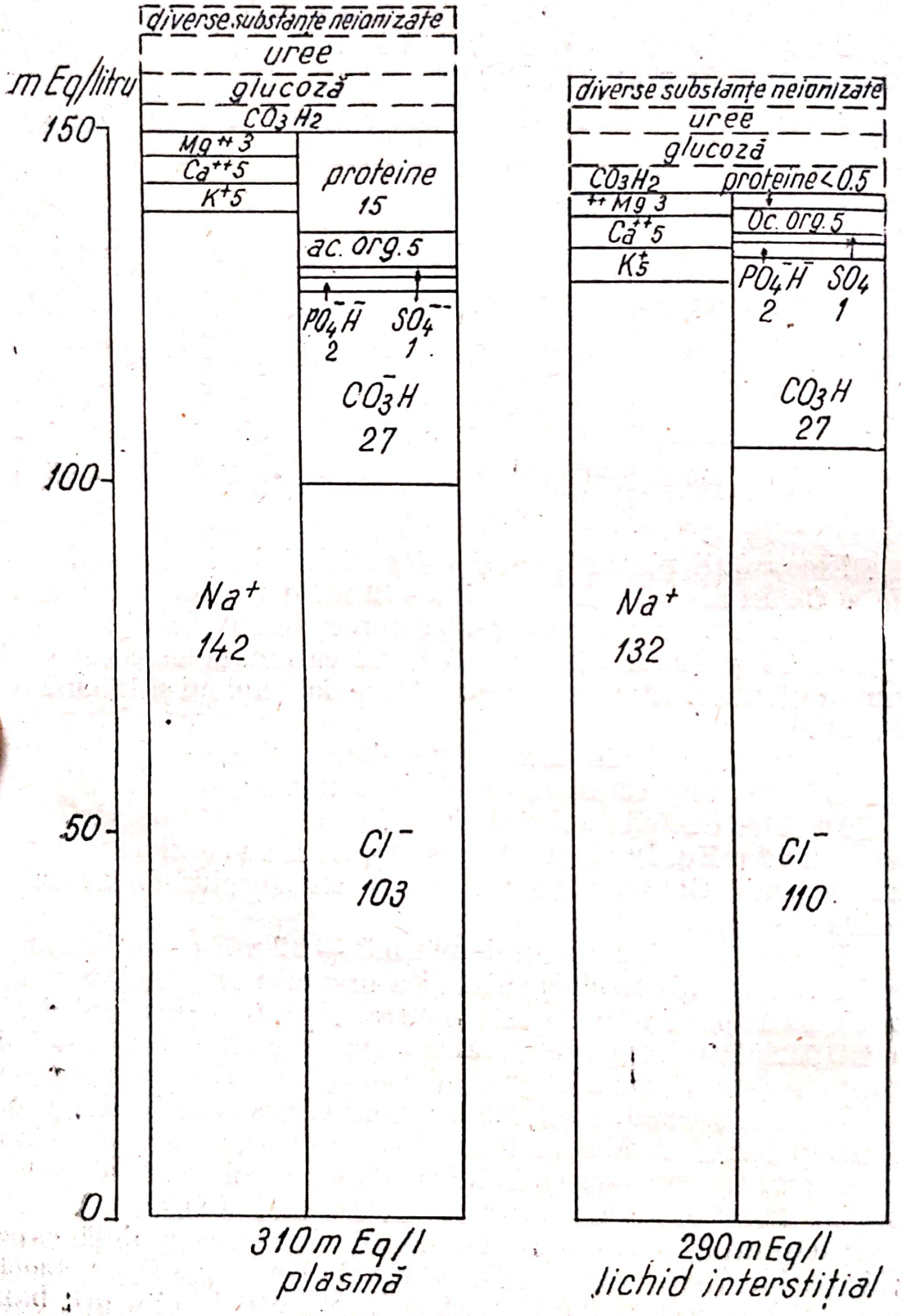


Fig. 18. — Structura electrolitică a sectorului extracelular.

Scanned with OKEN Scanner

peste normal spre a menține CO_3H^- la valoare de 27 mEq $^0/_{00}$. În această ultimă eventualitate, crescînd baza disponibilă, anionul CO_3H^- crește și H^+ scade.

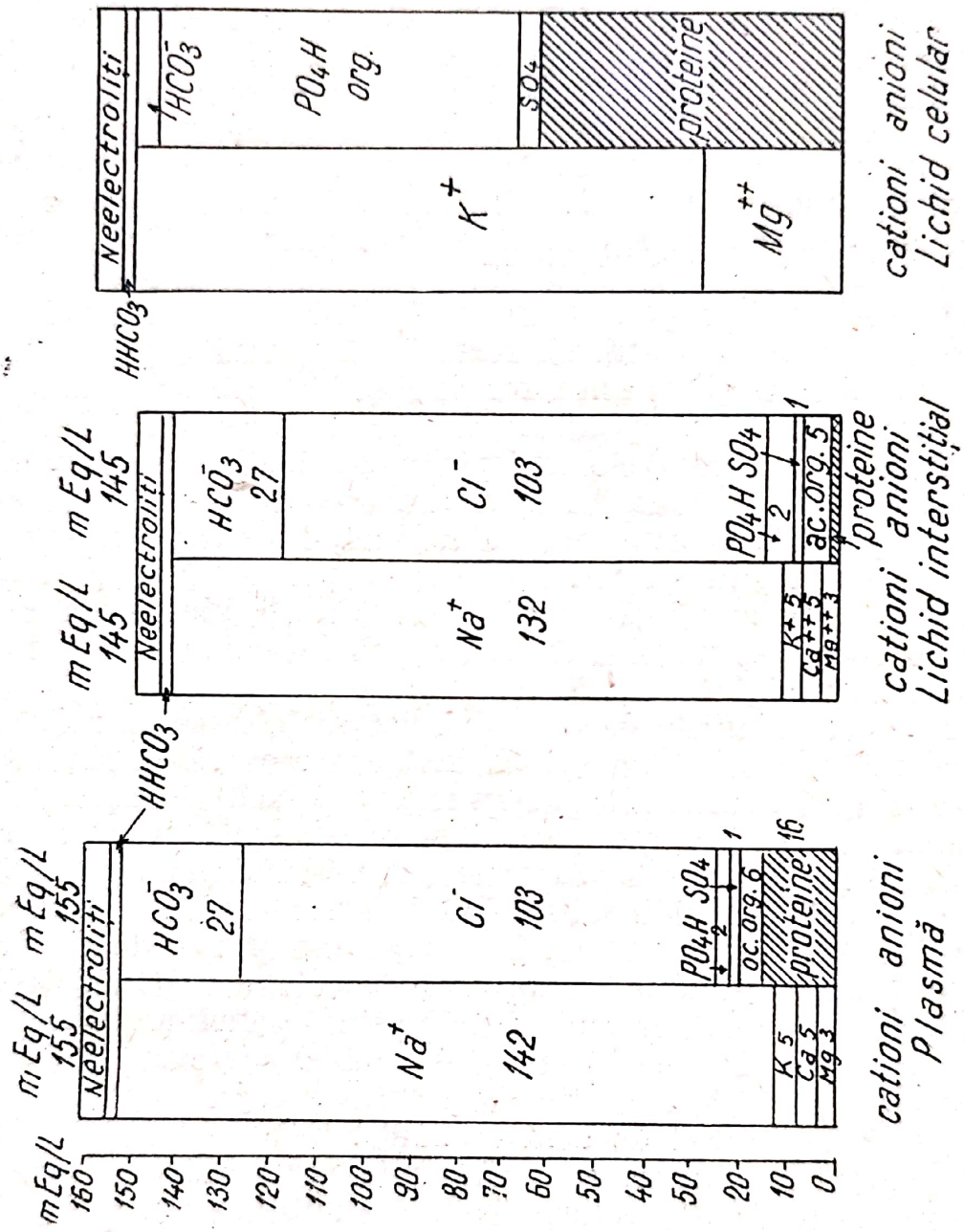


Fig. 19. — Structura electrolitică a sectoarelor extra- și intracelular (după *Gamble*).

Cationii. Na^+ este cationul esențial al plasmei și elementul de neînlocuit. El singur reprezintă din cei 155 mEq/l, 142 mEq/l. Restul cationilor, așa cum se vede din tabelul II, reprezintă doar 13 mEq/l, între aceștia fiind K^+, Ca^{++} și Mg^{++}. Potasiul se află în concentrație mică în lichidul extracelular și

Scanned with OKEN Scanner

anume numai de 5 mEq/l, în vreme ce în lichidul intracelular se află într-o cantitate mare — 140 mEq/l. Calciul are aceleași valori ca și potasiul, 5 mEq/l, în timp ce Mg se află în cea mai slabă concentrație, și anume de 3 mEq/l. Modificările cantitative în sodiu sînt urmate de mari dezordini lichidiene.

Potasiul, cu toate că se află în concentrație slabă în plasmă, datorită acțiunii lui asupra fibrei nervoase și asupra mușchiului cardiac, joacă un rol important în determinarea anumitor semne din unele come și în boala postoperatoare.

Anionii plasmei (ai lichidului extracelular) sînt reprezentați de doi ioni importanți, și anume : CO_3H^- și Cl^-. Clorul se află în concentrație de 103 mEq/l. Această concentrație ne permite imediata comparație cu cei 142 mEq/l de Na^+. Din această repartiție cantitativă rezultă că numai o parte din Na este unită cu Cl și că, atît unul cît și celălalt din aceste două elemente pot varia, independent unul față de altul. De aceea, a exprima concentrația clorului plasmatic în ClNa constituie o greșeală, uneori cu urmări grave în ceea ce privește atitudinea terapeutică. Clorul poate fi normal, în vreme ce sodiul poate fi crescut sau scăzut.

Aceste date arată că simpla dozare a clorului plasmatic nu poate constitui un test după care să fie condusă recluorurarea organismului bolnavilor.

În clinică, dozările de clor globular se folosesc ca martor al clorurării tisulare. Am arătat însă mai sus că membrana celulară este impermeabilă pentru ioni, așa încît clorul nu pătrunde în celule. Excepție de la această regulă face numai hematia, prin membrana căreia clorul pătrunde cu ușurință.

Dozările de clor globular nu dau deci nici o indicație asupra clorului tisular și nu au nici o valoare din punct de vedere clinic, neputînd îndruma terapeutica de substituție lichidiană a bolnavului obișnuit și cu atît mai puțin a bolnavului chirurgical. Ionul CO_3H^- este elementul acid al rezervei alcaline. CO_3H^- se află sub controlul respirației, foarte sensibilă la creșterea concentrației de acid carbonic. Creșterea de CO_3H^- excită centrul respirator, care răspunde prin tahipnee, eliminînd excesul acid al organismului și echilibrînd coloana grafică a anionilor cu cea a cationilor.

Considerînd compoziția plasmei, observăm că ionii acizi sînt în cantitate mai mică decît cei bazici. Există deci în mediul intern un plus de bază care se traduce printr-un pH normal de 7,2. De aci se ajunge la următoarea constatare, utilă din punct de vedere practic : soluția cloruro-sodică izotonică de

Scanned with OKEN Scanner

7 g‰, care are un număr egal de mEqNa şi mEqCl la litru (150), va aduce în organism un plus de ioni acizi (clorul este acid). Într-adevăr, în plasmă sînt 142 mEqNa pentru 103 mEqCl. Administrările de soluţii cloruro-sodice „izotonice" vor aduce un plus acidotic prin introducerea unui număr egal de mEq de Cl şi Na.

La prepararea soluţiei izotonice ideale va trebui să ţinem seamă de compoziţia chimică a plasmei şi soluţia va trebui să conţină o cantitate mai mică de clor. În felul acesta se vor păstra constantele osmotice şi chimice ale plasmei şi ale lichidului interstiţial. Plusul de aciditate apărut în spaţiul extracelular după o administrare de soluţie cloruro-sodică izotonică va avea ca urmare o creştere a presiunii osmotice şi o tendinţă la scădere a pH-ului sanguin, la acidoză. Datorită plusului osmotic şi excesului acidotic, nevoia de baze a organismului va fi mai mare şi permeabilitatea membranei celulare va fi modificată, permiţînd astfel un schimb ionic şi apos mai mare. Soluţia cloruro-sodică izotonică este în realitate o soluţie hipertonică prin excesul de clor pe care-l conţine.

LICHIDUL INTERSTIŢIAL

Spaţiile interstiţiale sau „spaţiile limfatice" au fost descrise prima oară histologic.

Achard transformă spaţiul interstiţial într-un veritabil sistem pe care-l denumeşte „sistemul lacunar" (1).

Studierea lichidului interstiţial s-a limitat la limfa obţinută din vena limfatică sau din canalul toracic (13, 14). Cifrele care privesc volumul lichidului interstiţial sînt obţinute pe cale indirectă, prin dozarea apei extracelulare totale şi a plasmei. Diferenţa dintre aceste două valori este egală cu volumul lichidului interstiţial.

Compoziţia lichidului interstiţial este aceeaşi cu a plasmei, cu excepţia conţinutului în proteine, lichidul interstiţial conţinînd numai urme de proteine sau cel mult 1—2 g‰. Limfa diferă de lichidul interstiţial prin faptul că este mai bogată în proteine (3—5 g‰).

În ceea ce priveşte electroliţii, aceştia se află aproximativ în aceeaşi concentraţie în lichidul interstiţial şi în plasmă. Cercetările mai noi au arătat că, din cauza cifrei minime de proteine din lichidul interstiţial, conţinutul acestuia în clor şi în sodiu nu este acelaşi cu cel al plasmei. Astfel, s-a arătat

Scanned with OKEN Scanner

că lichidul interstițial conține mai puțin sodiu (132 mEq/l) decît plasma (142 mEq/l). Clorul se află în cantitate mai mare în lichidul interstițial (110 mEq/l) decît în plasmă (103 mEq/l).

Se poate spune în general că, cu toată existența unor mici diferențe, întregul spațiu extracelular are o structură electrolitică egală. Diferența dintre sectorul vascular și cel interstițial este constituită de proteinele plasmatice.

Lichidul interstițial și cu el interstițiul se află astăzi în centrul atenției cercetătorilor. Prin mijloace tehnice noi, s-a ajuns la stabilirea caracterelor fizice și chimice, cît și la identificarea structurii fine a substanței fundamentale a conjunctivului. Prin prisma acestor cercetări s-a putut stabili că volumul lichidului extracelular poate suferi variații nebănuite în funcție de: a) viscozitatea substanței fundamentale și b) pH-ul acesteia. În prima eventualitate, se produce un edem prin amestecul substanței polimere cu o substanță cu molecula mică (H_2O). Cu cît lanțurile albuminice sînt mai puțin aranjate, cu atît apare mai ușor tumefierea. Acest proces se produce și în timpul hiperpermeabilizării capilare și în modificările pH-ului umoral din inflamații. Apa urmează, însă, în interstiții anumite căi în drumul său spre celule, și anume spațiile perfibrilare dotate cu o mare capacitate hidrofilă (11).

Nici pînă azi structura chimică a lichidelor interstițiale nu este complet cunoscută. Conținutul lor enzimatic are un rol deosebit în schimburile chimice de la nivelul membranei celulare, adică în schimburile între apa interstițială și cea celulară.

APA CELULARĂ

Apa celulară reprezintă cel mai mare sector hidric al organismului. Cercetările făcute cu apa grea au arătat că apa totală reprezintă 75% din greutatea animală.

Prin cercetările făcute cu sodiu radioactiv s-a dovedit că apa extracelulară este egală cu 20—25% din greutatea corpului. Diferența dintre cantitățile de apă totală și de apă extracelulară exprimă cantitatea de apă celulară din corpul uman (50%).

Compoziția lichidului celular nu se poate stabili ușor, deoarece variază de la o celulă la alta.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a se defini aspectele electrolitice celulare s-au folosit rezultatele obținute prin analiza eritrocitului și a celulei tisulare.

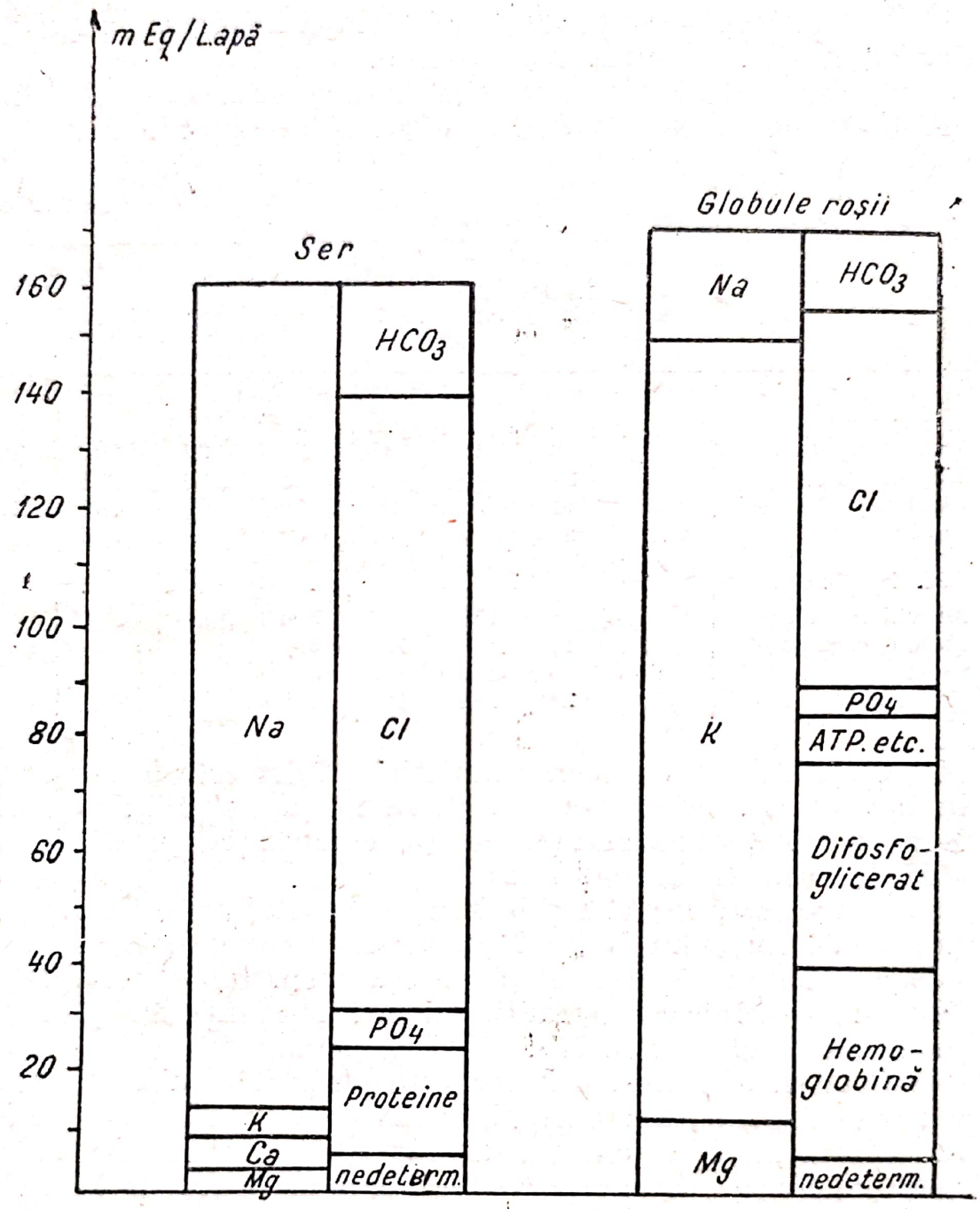


Fig. 20. — Structura electrolitică a eritrocitelor și a serului (*după Hamburger*).

a) Apa din eritrocit, studiată de Abderhalden, este foarte bogată în potasiu și în săruri organice.

Pentru a se înțelege diferența dintre apa eritrocitului și apa interstițială, reproducem figura 20 după Hamburger (5).

Scanned with OKEN Scanner

b) Apa celulelor tisulare este bogată în potasiu, în fosfați și în sulfați.

În tabelul III, se poate urmări, după Darrow, compoziția diverselor lichide celulare și tisulare.

Toate cercetările cu privire la structura electrolitică a apei celulare n-au dus decît la rezultate aproximative.

Tabelul III

	Ca mM	Na mM	K mM	P mM	Proteine (g)	Apa		
						extracelulară (g)	intracelulară (g)	totală (g)
Țesuturi								
Mușchi scheletici	6	8	48	35	96	37	308	345
Mușchi cardiac	19	24	40	34	88	129	281	410
Ficat	11	11	30	36	75	65	205	270
Creier	25	37	67	67	69	170	363	533
Lichide celulare								
Mușchi scheletici	3	7	155	107	306			
Mușchi cardiac	7	15	142	121	310			
Ficat	12	5	145	176	366			
Creier	3	24	184	184	190			

Se poate spune totuși că spațiul celular este foarte bogat în potasiu, în sulfați, în fosfați, în magneziu și în proteine. Reprezentăm, după Hamburger (5) compoziția ipotetică a lichidului celular în figura 21.

Din această figură se observă că potasiul are cel mai mare număr de miliechivalenți. Prin aceasta, compoziția electrolitică a spațiului celular diferă de cea a spațiului extracelular. În lichidul celular, electroliții cei mai frecvenți sînt potasiul, magneziul, sulfații, fosfații și proteinele.

Concentrația apei celulare este variabilă, chiar în cursul a 24 de ore. Multă vreme s-a susținut că membrana celulară ar fi impermeabilă, dar s-a dovedit ulterior că acest fapt nu corespunde cu realitatea. Cercetările întreprinse de Kovalski și Ciulkova (6) au dovedit că, în cursul a 24 de ore, eritrocitele sînt supuse la variații în concentrația electrolitică. Autorii sovietici au dozat conținutul lor în potasiu, calciu și magneziu, cel puțin de două ori în 24 de ore. S-a arătat astfel că există grupe de indivizi la care conținutul cationic celular este mai scăzut ziua decît noaptea, altele la care acest raport se pre-

Scanned with OKEN Scanner

zintă invers, precum și grupe la care conținutul cationic celular rămîne neschimbat. Prin prisma acestor rezultate, Kovalski și Ciulkova vorbesc de „concentrația medie" din cursul zilei sau nopții. Aceste date precizează că studiul conținutului electrolitic al apei celulare este lipsit de valoare, dacă se studiază apa celulară izolată de mediul lichid înconjurător. Compoziția celulară suferă deci procese de reglare condiționate de modificările survenite în concentrația lichidului interstițial și de permeabilitatea membranei celulare.

Schimburile hidrice între lichidul pericelular și cel celular se fac cu multă ușurință și cu viteză foarte mare. Prescott și Mazzio (7) au arătat, cu ajutorul apei grele, că o amibă schimbă jumătate din volumul apei sale cu apa înconjurătoare, într-un timp foarte scurt (90 de secunde). În schimb, viteza de trecere sau de ieșire din celulă a diverselor substanțe dizolvate depinde în primul rînd de mărimea lor moleculară (3) sau de solubilitatea substanțelor respective în lipidele membranei celulare.

Datele noi arată însă că pătrunderea substanțelor dizolvate din mediul pericelular în cel celular este un proces chimic, viteza de trecere în celulă fiind legată de gradul de solubilitate al substanței respective în cele două faze lichidiene diferite (interstițială și celulară). Cu alte cuvinte, cu cît o substanță este mai solubilă, se află în mai mare cantitate într-o fază lichidiană. Mai mult decît atît, prezența unei fine pelicule lipidice la suprafața celulară face ca însăși trecerea substanțelor organice solubile în grăsimi să fie ușurată, ca și cum s-ar instala între lichidul pericelular și cel celular două faze lichidiene, dintre care prima este o fază apoasă, iar a doua (celulară), o fază uleioasă. Dacă substanța organică este mai solubilă în faza uleioasă (lipidică) a membranei celulare decît în faza apoasă pericelulară, ea va pătrunde în celulă.

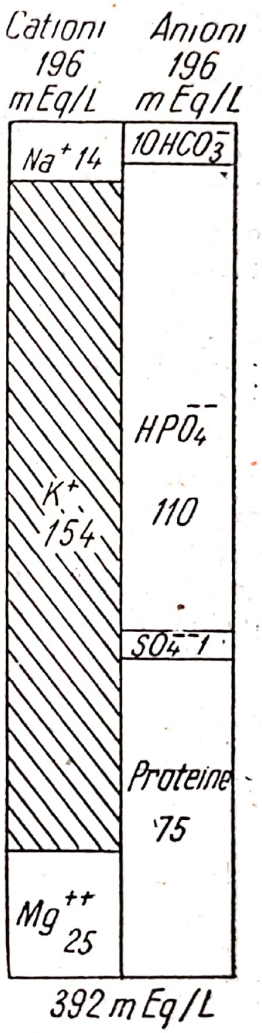


Fig. 21. — Compoziția ipotetică a lichidului celular (*după Hamburger*).

Asupra acestor noțiuni vom reveni în cursul expunerii.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. **Achard A.**— Aperçu de la physiologie et de la pathologie générale du systéme lacunaire, Ed. Masson, Paris, 1924.
2. **Brodsky William A.** — *Cincinnaty med.*, 1949, nr. 30, p. 260—317.
3. **Dervichian G. D.** — Structure et perméabilité de la membrane cellulaire. Exposés actuels de biologie cellulaire, Ed. Masson, Paris, 1955.
4. **Gamble J.** — Chemical anatomy, phisiology and pathology of extracellular fluid. Howard University Press, Cambridge Mass, 1947.
5. **Hamburger J., Mathe G.** — Physiologie normale et pathologique du métabolisme de l'eau, Ed. Méd. Flammarion, Paris, 1952.
6. **Kovalski V. V.** şi **Ciulkova Z. S.** — *Dokladi Ak. Nauk. SSSR* 1951, vol. 20, nr. 5, p. 312.
7. **Prescott D. M.** şi **Mazzio D.** — *Exper. Cell. Research.* 1954, rr. 6, p. 117.
8. **Rusznyák I., Földi M., Szabó Gy.** — A Nyirokkeringés élét és kortana, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1955.
9. **Rusznyák I. Földi M., Szabó Gy.** — *Sch. med. Woch.*, 1955, nr. 43, p. 1037.
10. **Palladin V. A.** — Manual de chimie biologică, traducere Editura de Stat, Bucureşti, 1949.
11. **Zavarzin A. A.** — Ocerki evoliutionoi ghistologhii krovi i soedinitelnoi tkani, Izd. Akad. Nauk. SSSR., Moscova, 1946.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al IV-lea

METODE PENTRU DETERMINAREA CANTITATIVĂ A APEI DIN ORGANISM

Cele mai bune mijloace de dozare a apei totale din organism le constituie întrebuințarea izotopilor radioactivi.

În același scop a fost folosită apa grea care pătrunde prin membrana celulară și ajunge, după un anumit timp, să aibă o concentrație egală în umori și în celule.

DOZAREA APEI TOTALE

Dozarea apei totale cu ajutorul apei grele. Apa grea sau oxidul de deuteriu (D_2O) are aceleași proprietăți biochimice ca și apa obișnuită. Ea a fost folosită pentru determinarea apei totale din organism de către Hevesy și Hoffer.

Cercetările întreprinse cu apa grea au dovedit că D_2O îndeplinește condițiile necesare întrebuințării în clinica umană, și anume:

a) este lipsită de toxicitate,

b) difuzează cu repeziciune în spațiul extracelular,

c) pătrunde în toate celulele, realizînd, la anumit timp după introducere, o concentrație umorală constantă (timp de 24 de ore),

d) se elimină foarte încet.

Tehnica propriu-zisă necesită o aparatură specială, în afară de substanța însăși. Apa se poate doza prin tehnica densimetriei propusă de Cohn (1) sau a spectrometriei de masă folosită de Coursaget și Fallot (2).

Scanned with OKEN Scanner

Această metodă fiind greu de aplicat în laboratoarele mai modeste, s-a ajuns la preconizarea unei tehnici pur chimice, folosindu-se astfel dozarea prin antipirină, care, introdusă în sînge într-o anumită cantitate în funcție de greutatea corpului, ajunge la o diluție considerabilă, deoarece pătrunde în spațiul celular. Tehnica de dozare a apei totale prin antipirină a fost folosită și modificată la noi de Mezincescu și colaboratorii (6).

Dozarea apei totale prin uree. Datorită difuzibilității sale mari, ureea a fost folosită totdeauna la determinarea apei totale a organismului. Este un test relativ, ureea eliminîndu-se pe cale cutanată și pe cale renală. Valorile obținute cu această probă, de altfel ca și cele obținute prin celelalte tehnici de dozare ale apei totale, sînt foarte puțin exacte.

Tehnica. 1. Bolnavul ingeră 100 ml de apă dimineața pe nemîncate, după ce urinează.

2. Se recoltează urina după două ore și i se dozează ureea.

3. În același timp se recoltează sînge și se dozează ureea.

4. Bolnavul ingeră 25 g uree dizolvată în 200 ml apă.

5. Se determină ureea în sînge la 2 ore după ingestie și ureea eliminată între orele 2 și 4 de la începutul probei.

6. Se administrează din nou 100 ml apă și se evaluează din nou ureea sanguină și ureea urinară eliminată în 4—6 ore de la începutul probei.

Cifrele obținute prin dozare la 4 și 6 ore permit calcularea spațiului de difuziune a ureei.

Calculul se face la 4 și la 6 ore după următoarele formule :

$$\text{La 4 ore } V = \frac{25\,g - \left(\begin{array}{l}\text{cantitatea de uree eli-}\\ \text{minată între 2 și 4 ore}\end{array} - \text{Ureea eliminată în 2 ore}\right)}{\begin{array}{ll}\text{Ureea în sînge la 2 ore} & - \text{Ureea sanguină de la}\\ & \text{începutul probei.}\end{array}}$$

$$\text{La 6 ore } V = \frac{25\,g - \left(\begin{array}{l}\text{Ureea urinară}\\ \text{eliminată între}\\ \text{2 și 4 ore}\end{array} + \begin{array}{l}\text{Ureea eliminată}\\ \text{între 4 și 6 ore}\end{array}\right) - \begin{array}{l}\text{Ureea eliminată}\\ \text{în primele 2 ore}\end{array}}{\begin{array}{ll}\text{Ureea sanguină la 4 ore} & - \text{Ureea sanguină de la începutul}\\ & \text{probei.}\end{array}}$$

O probă este socotită bună, numai dacă cele două rezultate sînt egale (4).

Scanned with OKEN Scanner

Pentru determinarea apei extracelulare s-au folosit tiocianatul de sodiu şi sodiul radioactiv. Metoda de dozare a apei extracelulare prin tiocianatul de sodiu a fost pusă la punct de Crandall şi Anderson (3) şi a fost apoi modificată de Jacques Odier. Unul dintre noi, împreună cu un colectiv, a folosit această tehnică executînd pe diverşi bolnavi un număr de dozări, din ale căror rezultate unele au fost publicate. Pentru dozarea apei extracelulare s-a folosit tiocianatul de sodiu, datorită unei serii de proprietăţi pe care le posedă această substanţă: 1) difuzează uşor prin membrana vasculară şi stabileşte rapid o concentraţie egală în plasmă şi lichidul interstiţial, 2) nu este toxic, în cantităţile necesare dozajului, 3) nu pătrunde în celula normală, 4) nu dă compuşi în organism, 5) se elimină încet, permiţînd astfel să se stabilească un echilibru de cîteva ore între plasmă şi lichidul interstiţial, 6) se dozează uşor.

Redăm textual tehnica descrisă în Buletinul Academiei R.P.R., nr. 5/1949.

Tehnica de dozare. Bolnavul în repaus, pe nemîncate, este cîntărit şi i se măsoară înălţimea. Se face o priză de 10 ml sînge venos. Se introduc intravenos 10 ml tiocianat de sodiu[1] în concentraţie cunoscută (10%). La o oră după injectarea tiocianatului de sodiu se ia o nouă priză de sînge de 10 ml. Din fiecare eşantion de sînge se iau 2—3 ml de ser, se defecă cu o cantitate egală de acid tricloracetic 20%. Se filtrează şi se recoltează 2 ml de filtrat, la care se mai adaugă 2 ml de clorură ferică 3,345%. Se citeşte reacţia de culoare la fotometrul Pulfrich cu filtrul S 47 în cuva de 0,5 ml. Ca martor se foloseşte o cantitate egală de apă distilată tratată în acelaşi fel ca şi serul de cercetat.

Calculul. Plecînd de la soluţii de concentraţii cunoscute de rodanat de sodiu, de ordinul miligramelor la sută, titrate cu azotat de argint în prezenţa alaunului feric şi tratate ca mai sus (acid tricloracetic, filtrare, perclorură de fier), se caută pe graficul extincţiilor găsite, valoarea în mg%, înainte şi după injectarea soluţiei de tiocianat de sodiu. Valoarea în litri a lichidului extracelular se obţine împărţind cantitatea de rodanat de sodiu injectată bolnavului cu diferenţa dintre nivelul rodanemiei dinainte şi după injectare. Raportînd numărul de litri aflaţi, la greutatea bolnavului, stabilim procentele

[1] sinonim cu rodanat de sodiu.

Scanned with OKEN Scanner

reprezentate de lichidul extracelular. Factorii de eroare ai metodei sînt: a) hidrofilia tiocianatului de sodiu: pentru a evita acest impediment, substanța se usucă inițial la 80 de grade și se titrează cu azotat de argint în prezența alaunului feric; b) curba de extincții a fiecărui eșantion nou trebuie verificat; c) tiocianatul de sodiu se poate fixa pe eritrocite și pe proteinele sanguine. Efectuîndu-se dozările de rodan în plasmă și eritrocite s-a constatat că, în globulele roșii, se găsește o cantitate infimă de rodan, urmă ce s-ar putea datora și restului de plasmă rămas după centrifugare. Dozările de tiocianat în ser și în proteinele precipitate au arătat diferențe minime, încît eroarea posibilă prin fixarea rodanului pe eritrocite și proteine este neglijabilă. O fixare considerabilă a tiocianatului pe eritrocite sau pe proteinele sanguine ar putea duce la o falsă mărire a „spațiului de rodan", cum se numește spațiul extracelular; d) pătrunderea tiocianatului în celulă, fapt care oprește aplicarea tehnicii în stările acidotice, în comă și în infecțiile grave care se însoțesc de o creștere a permeabilității membranei celulare. În aceste cazuri, valorile rezultate din dozările apei celulare prin tehnica cu tiocianatul de sodiu sînt enorme din cauza pătrunderii substanței în spațiul celular.

Datele clinice și cele experimentale aduse de Hermine Molenar și Dietrich Roller (7) arată că în anurii, în coma azotemică, în coma diabetică, în glomerulonefritele subacute și cronice, ca și la animalele injectate cu doze mari de rodan s-au obținut cifre impresionant de mari pentru spațiul de rodan, ajungîndu-se pînă la 634%. Aceste cifre mari sînt expresia creșterii permeabilității celulare, care permite sodiului să pătrundă în celule.

Tehnica expusă aici nu redă decît variațiile cantitative ale apei extracelulare. Ea nu se extinde întru nimic asupra determinării cantității de apă celulară. Un studiu în care se urmăresc variațiile cantitative ale apei totale, față de cea extracelulară și celulară, va trebui să folosească simultan dozarea apei totale cu antipirină și dozarea apei extracelulare cu tiocianat de sodiu.

Scăzînd cantitatea de apă extracelulară din cantitatea de apă totală rezultă cantitatea de apă celulară. Prin această tehnică se pot studia variațiile volumetrice ale apei totale și se poate stabili care din cele două sectoare prezintă lipsă sau exces hidric. Putem obține date asupra schimburilor care au loc în interiorul spațiului extracelular prin dozarea simultană

Scanned with OKEN Scanner

a spațiului de rodan și a masei circulante. Masa circulantă se dozează printr-un colorant vital, substanță cu molecula mare care nu pătrunde prin porii capilari. Diferența dintre cantitatea de lichid extracelular total și masa circulantă constituie valoarea lichidului situat între vase și membrana celulară.

CERCETAREA PERMEABILITĂȚII CAPILARE PRIN TEHNICA LANDIS

Schimburile dintre vase și interstiții pot fi identificate îndeosebi prin tehnica de cercetare a permeabilității capilare (proba Landis), pe care am folosit-o într-o serie de cercetari și pe care am expus-o împreună cu prof. I. Țurai (11).

Landis pornește de la principiul în virtutea căruia vasele normale supuse unei anumite presiuni împiedică pătrunderea proteinelor în interstițiu. Dacă se depășește presiunea de 6 cm de mercur, capilarul normal devine hiperpermeabil, lăsînd să pătrundă apă și proteine în interstițiu.

Cu cît presiunea este mai mare, cu atît trecerea plasmatică este mai mare. Aceste cercetări l-au determinat pe Landis să folosească o presiune de 4 cm Hg timp de 30 de minute. La această presiune, vasul normal lăsa să treacă numai o mică cantitate de lichid, însă fără ca proteinele să poată trece. În cazul cînd permeabilitatea capilară a subiectului cercetat este crescută, în interstiții pătrunde, nu numai o cantitate mai mare de lichid, dar trec și proteine.

Pentru executarea unei probe Landis este nevoie de: a) un aparat de tensiune; b) două seringi; c) o centrifugă electrică de 3 000 de ture/minut; d) un refractometru pentru plasmă; e) hematocrite.

Tehnica propriu-zisă. 1) Bolnavul este ținut în decubit dorsal cu cel puțin o oră înainte de începerea probei. 2) Se aplică manșeta aparatului de tensiune pe unul din brațele bolnavului și se face o presiune de 4 cm Hg. Această stază de 4 cm Hg este păstrată timp de 30 de minute. 3) După trecerea celor 30 de minute se recoltează sînge citratat în cantitatea necesară unei viteze de sedimentare, atît din brațul fără stază, cît și din cel cu stază. 4) Se determină hematocritul celor două eșantioane de sînge, centrifugîndu-se timp de 30 de minute la o viteză de 3 000 de ture/minut. 5) Se centrifughează apoi sîngele din cele două probe, iar în plasma obținută dozăm refractometric proteinele.

Scanned with OKEN Scanner

Din diferența dintre hematocritul sîngelui recoltat din brațul cu stază și cel al brațului fără stază, rezultă cantitatea de lichid plasmatic filtrată prin porii capilari la 100 ml de sînge circulant, iar din diferența dintre proteinele sîngelui fără stază și ale sîngelui cu stază, rezultă cantitatea de proteine care trece la 100 ml de lichid filtrat. Cantitatea de lichid care trece prin peretele capilar poartă numele de filtrat capilar; trecerea concomitentă de lichid și de proteine prin peretele capilar pune în evidență o hiperpermeabilizare capilară. Redăm formulele după care se calculează filtratul capilar și proteinele din filtrat:

$$F_c\,(\text{filtrat capilar}) = 100 - 100\,\frac{C_1\ (\text{Concentrația sanguină obișnuită})}{C_2\ (\text{Concentrația sanguină după stază})}$$

Pr_1 — Conținutul în proteine la % ml de sînge,

Pr_2 — Conținutul în proteine la % ml de sînge după stază,

Pl_1 — Volumul plasmei fără stază,

Pl_2 — Volumul plasmei după stază,

$$Pr_1' = \frac{Pl_1 \times Pr_1}{100}$$

$$Pr_2' = \frac{(Pl_1 - Fc)Pr_2}{100}$$

$$\text{Pierderea de proteine} = Pr_1' - Pr_2'$$

$$\text{Pr f. (proteine în filtrat)} = 100\,\frac{\text{Pierderea proteică}}{F_c}$$

În patologie, filtratul capilar crește în momentul în care crește presiunea hidrostatică a plasmei sau scade presiunea coloidosmotică a sîngelui.

O scădere a lichidului filtrat prin peretele capilar ia naștere ori de cîte ori scade presiunea hidrostatică sau crește presiunea coloidosmotică a plasmei.

Variațiile cantitative ale lichidului filtrat prin peretele capilar depind deci de variațiile osmotice ale plasmei. Prin tehnica Landis se descoperă astfel dezechilibrul osmotic al plasmei, asupra căruia vom reveni într-un capitol special. Variațiile cantitative ale filtratului capilar se fac fără ca endoteliul capilar să fie lezat. Schimburile lichidiene prin endoteliul capilar pot fi mai mari sau mai mici, fiind în funcție numai

Scanned with OKEN Scanner

de raportul dintre presiunea hidrostatică și cea coloidosmotică a plasmei. Variațiile osmotice ale plasmei duc la modificări în viscozitatea acesteia. Am studiat viscozitatea sîngelui total, ca și pe cea a plasmei, cu aparatul lui Hess. Creșterea cantității de lichid filtrat prin peretele capilar, însoțit de trecerea proteică, caracterizează hiperpermeabilitatea endoteliului capilar. În cursul expunerii ulterioare se vor prezenta, pe lîngă datele cunoscute în literatură, și o serie de rezultate pe care le-am obținut în cursul cercetărilor noastre.

CRIOSCOPIA PLASMEI

Pentru măsurarea presiunii osmotice a plasmei și a urinii am folosit tehnica crioscopiei.

Punctul crioscopic al unui lichid este cu atît mai scăzut, cu cît concentrația sa electrolitică este mai mare. Între valorile punctului de înghețare și presiunea osmotică a unui lichid există un paralelism perfect. O dată cu creșterea cifrei punctului crioscopic, crește și presiunea osmotică a lichidului respectiv (10).

Pentru a cerceta punctul crioscopic al plasmei se recoltează sînge pe heparină, și anume 10 ml de sînge la 0,1 ml heparină în soluție de 5%.

Sîngele astfel recoltat este centrifugat. Plasma se separă cu ușurință.

Tehnica propriu-zisă. Material necesar : 1. un termometru Beckman,

2. două tuburi de sticlă, dintre care unul cu tub lateral, care pătrunde în celălalt,

3. un vas mare de sticlă, în care se introduce amestecul refrigerent,

4. două agitatoare de ebonit.

Termometrul Beckman (a) (fig. 22) pătrunde prin dopul primului tub. Are patru gradații sub zero, fiecare grad fiind divizat în sutimi de grad.

Prin dopul primului tub (b) (fig. 22) pătrunde un agitator (d) care va contribui la înghețarea uniformă a lichidului examinat. În acest tub se introduce lichidul de examinat (e) (plasma, urina, sucul gastric etc.) pînă la nivelul care depășește cu un centimetru rezervorul de mercur al termometrului. Rezervorul termometrului nu trebuie să atingă fundul tubului. Acest prim tub pătrunde în al doilea (c) fără a-l atinge în vreun punct. Al doilea tub este menit să realizeze o pătură de aer

Scanned with OKEN Scanner

în jurul primului tub, asigurînd astfel o înghețare uniformă a lichidului cercetat.

Amîndouă tuburile sînt introduse într-un vas, în care se află cinci părți de gheață și una de sare (f), un termometru obișnuit (g) și un agitator.

Măsurarea punctului de înghețare. Se introduce plasmă în tubul *b* prevăzut cu termometrul Beckman și cu un agitator. Cantitatea de plasmă va trebui să acopere rezervorul termometrului și să-l depășească cu 1 cm. O cantitate mai mare, dar mai ales mai mică de plasmă, dă rezultate eronate.

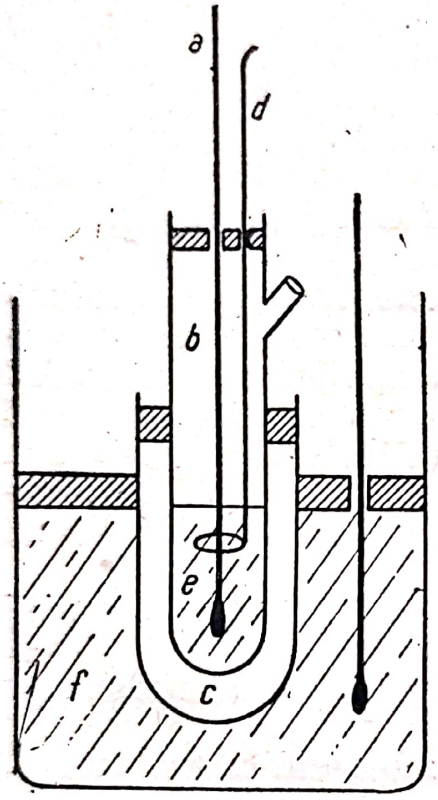


Fig. 22. — Crioscop.

Tubul *b* este introdus în tubul *c*, apoi amîndouă se scufundă în amestecul refrigerent din vasul mare (f). Se agită plasma prin mișcări regulate ale agitatorului *d*. Mercurul termometrului Beckman începe să coboare și ajunge să depășească punctul de înghețare al lichidului cercetat. În acest moment se imprimă lichidului mișcări repezi cu agitatorul spre a produce o suprafuziune, mercurul scade cu 2—3 grade sub punctul de înghețare, pentru ca apoi să urce pentru a se stabili la o diviziune care reprezintă punctul de înghețare al lichidului cercetat. Continuînd să ținem dispozitivul în amestecul refrigerent, mercurul începe să scadă din nou. Acest fel de înghețare l-am întîlnit cel mai des.

Alteori se observă că mercurul scade progresiv, se oprește la o anumită diviziune, apoi coboară din nou. Punctul de staționare a mercurului reprezintă punctul de înghețare al lichidului. O scădere progresivă a mercurului fără nici o oprire sau fără o bruscă ascensiune este semnul unei greșeli tehnice și dozarea trebuie reluată.

Același lichid poate fi dozat, înghețat de mai multe ori, fără să prezinte cifre diferite ale punctului de înghețare. Prin această tehnică noi am cercetat punctul crioscopic al plasmei și al urinii.

Scanned with OKEN Scanner

Diferența dintre punctul crioscopic al plasmei și cel al urinii rezultă din excesiva variabilitate a ultimei, în vreme ce prima este constantă, cu oscilații foarte mici. Cu toate acestea, micile oscilații ale punctului crioscopic al plasmei au un larg răsunet asupra crioscopiei urinare.

BIBLIOGRAFIE

1. **Cohn M.** — The falling drop method for the determination of deuterium, in preparation and measurement of isotopic tracers. Ann. Arbor. Mich. ed. Edwards, 1946.
2. **Coursaget S., Fallot P.** et **Chevalier F.** — Répartition et transit de l'eau lourde chez l'homme. (L'eau en biologie et en thérapeutique), III-ème Congrés médical international d'Evian, septembre 1951, 1 vol. Ed. L'expansion sc. fr., Paris, 1951.
3. **Crandall, Anderson.** — *Am. j. Dig. and Nut*, 1934, nr. 1, p. 126.
4. **Dimitriu C. Gh.** și **Olănescu Gh.** — Sindromele de deshidratare și hiperhidratare, Ses. I.P.S.M.F. București, 1956, p. 5—31.
5. **Landis E. M.** — *Physiol. rev.*, 1934, nr. 14, p. 404.
6. **Mezincescu D. M., Popescu-Ștefănescu** și **Mihăescu C.** — *Bulet. șt. medicale Acad. R.P.R.* 1951, vol. 3, nr. 3, p. 318.
7. **Molenaar H., Roller D.** — *Zeitsch. f. Klin. Med.*, 1939, nr. 1, p. 136.
8. **Mihai C.** și **Tănăsescu D.** — *Viața medicală*, 1956, nr. 7, p. 89.
9. **Nesterov I. V.** — Despre capilare și capilaroscopie. Tomsk, 1929.
10. **Palladin V. A.** — Manual de chimie biologică, traducere Ed. de Stat, București, 1949.
11. **Țurai I., Mihai C.** și **Filipescu Z.** — *Chirurgia*, 1953, nr. 3, p. 32—37.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al V-lea

PROPRIETĂȚILE FIZICO-CHIMICE ALE APEI DE CONSTITUȚIE ȘI ALE APEI LIBERE

APA DE CONSTITUȚIE (LEGATĂ)

Apa legată este puțin studiată. Ea face parte din constituția celulară. După unii autori, nu prezintă mare importanță. Că apa joacă totuși un rol important în biologie o dovedește acest singur fapt : o meduză de 500 g cîntărește, după uscare, numai 0,45 g. Apa legată ar fi foarte rezistentă la desicare și la înghețare : nu se congelează nici la —20°. Nu are proprietățile solvante obișnuite ale apei libere. De aceea nu ascultă de forțele osmotice care se nasc în urma schimburilor dintre celulă și mediul de suspensie.

Apa legată este deci neosmotică și necongelabilă. Giraud, A. Levy și H. Latour (6), folosind metoda lui Cristol și Bénézech, bazată pe măsurarea repartiției clorului globular și a clorului plasmatic, au reușit să măsoare apa legată din eritrocite.

Acești autori au stabilit că la 1 000 g de eritrocite sînt 656 g apă totală, din care 518 g apă liberă, iar 138 g apă legată. Această apă este fixată pe proteine și posedă proprietăți fizico-chimice particulare.

Nu toate proteinele sînt hidrofile. Numai acele proteine care au grupuri polare ca —COOH, —OH, —NH sînt capabile să fixeze hidrogenul apei. În felul acesta, proteinele se hidratează și dau compuși cu anumite proprietăți fizico-chimice.

Nu toată apa este indispensabilă ființelor vii. Unele animale rezistă uimitor la uscare. Astfel, Ch. Bénézech citează

cum o rîmă poate pierde prin uscare pînă la 43% din greutatea sa, devenind atît de rigidă, încît la îndoire se sparge, dar dacă este rehidratată, poate reveni la viață.

Există o serie de ființe care rezistă la congelare. Se pare că organismul acestora ar conține o mare cantitate de apă necongelabilă, adică legată. Deci nu toată apa din organism participă la dizolvarea unei substanțe. Această apă nedizolvată este apa fixă, impermeabilă la alcool, deci o apă neosmotică și netransferabilă. Cantitatea mai mică sau mai mare de apă fixă din organism este în funcție de structura celulară, de prezența coloizilor biologici și de organizarea protoplasmei celulare. Aceasta ar fi explicația faptului că cercetările sînt încă discordante.

APA LIBERĂ

Apa liberă se bucură de o serie de proprietăți fizico-chimice.

1. Solubilizează substanțele minerale și o serie de substanțe organice. Unele dintre substanțele solubilizate sînt transformate în molecule. În prezența apei, electroliții se transformă în ioni, iar proteinele se desfac în micelii.

Solubilizarea glucidelor și a proteinelor este necesară schimburilor metabolice.

Depozitările de glucide și de lipide se produc cu reținere de apă.

2. Apa în care se solubilizează substanțele este o apă circulantă și deci îndeplinește o importantă funcție de transport.

3. Prin solubilizarea diferitelor substanțe, apa creează diferențe osmotice, atît de o parte și de alta a membranei celulare, cît și între sînge și interstiții.

Prin solubilizarea electroliților se produce o ionizare a lor. Cum molecula de apă are un caracter electric dipolic (un pol cu sarcina electrică + și altul cu sarcina electrică —) în mediul intern se vor produce cîmpuri de atracție electrică ionică diferite. În acest mod, cu atît mai multe molecule de apă se vor îndrepta către sarcina electrică a unui ion, cu cît încărcătura acestuia este mai mare.

În figura 23 prezentăm, după Schäfer [reprodusă după Dimitriu și Olănescu (2)], hidratarea ionilor în soluțiile apoase. Cu cît ionii au o concentrație mai mare, cu atît hidratarea lor este mai mică și difuziunea lor în mediul apos scade.

Scanned with OKEN Scanner

Aceleaşi cîmpuri electrice cu putere de atracţie a unui număr mai mare de molecule de apă sînt valabile şi pentru sarcinile electrice ale proteinelor. O moleculă de proteină este cu atît mai hidratată, cu cît sarcinile sale electrice pot atrage un mai mare număr de molecule de apă, indiferent dacă sînt

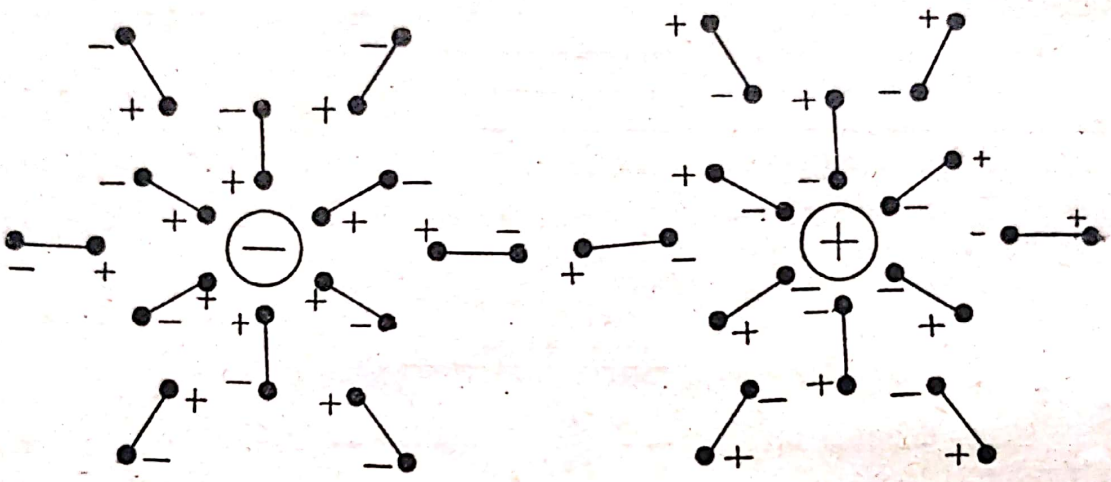


Fig. 23. — Hidratarea ionilor în soluţiile apoase (*Schäfer*).

pozitive sau negative, apa putîndu-se fixa, aşa cum se vede în figura 23, atît pe grupurile proteice sau electrolitice pozitive, cît şi pe cele negative.

Atît acizii şi bazele, cît şi sărurile, în mediul hidric se disociază în ionii componenţi. Încărcătura electrică diferită a fiecărui ion exercită o atracţie asupra dipolilor moleculelor de apă înconjurătoare, caracterul său dipolic dîndu-i posibilitatea să se lege, atît de ionii cu sarcină electrică negativă, cît şi de cei cu sarcină electrică pozitivă. Astfel ia naştere disocierea în electroliţi a unei sări, a unui acid sau a unei baze puse într-un mediu lichid. Numărul de electroliţi prezenţi într-un lichid este factorul principal în conducerea curentului electric ce ar trece prin soluţia respectivă. Cu cît este mai mare concentraţia în electroliţi, cu atît este mai mare conductibilitatea electrică prin soluţia respectivă. Pe baza acestei proprietăţi a soluţiilor electrolitice s-a căutat să se măsoare rezistenţa la curent electric a unei soluţii hidrice date şi s-a constatat că rezistenţa este cu atît mai mare, cu cît este mai mică concentraţia în electroliţi. Aplicarea în practică a măsurării rezistivităţii electrice a plasmei arată concentraţia globală în electroliţi a apei circulante.

Scanned with OKEN Scanner

Graţie funcţiei de hidratare, apa intervine în menţinerea echilibrului mediului intern şi deci în procesele chimice umorale.

4. Se bucură de cea mai mare capacitate calorică.

5. Are o căldură specifică constantă.

6. Gradul de disociere a apei variază în funcţie de căldura specifică. Această proprietate a apei este dependentă de aşa-numita structură în dipol a moleculei de apă. Prin dipol se înţelege proprietatea pe care o are o moleculă de a avea două sarcini electrice de sens contrar. Din acest punct de vedere, molecula de apă ar avea, după Debye, formula din figura 24.

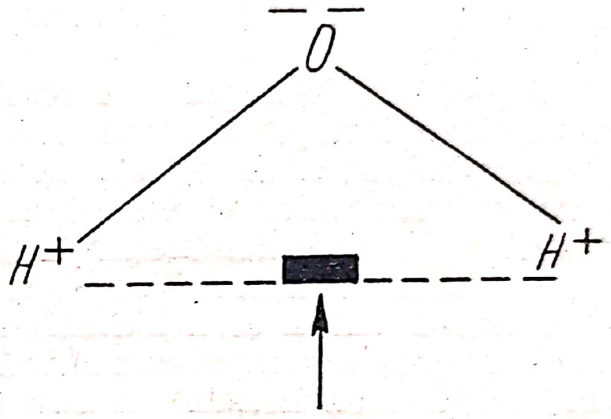


Fig. 24. — Formula moleculei de apă după Debye (*Schäfer*).

Se ştie că apa, care este un lichid neutru, se disociază foarte puţin într-un număr egal de H^+ şi de OH^-. Restul moleculelor de apă rămîne neschimbat, cei doi H^+ iau o poziţie asimetrică faţă de oxigen, realizînd între ei un unghi cu deschidere de 105° şi creînd doi poli electrici diferiţi ca încărcătură. Aşa cum se vede în figura 24, cei doi hidrogeni aşezaţi asimetric formează între ei un unghi faţă de poziţia $^-O^-$. Centrul sarcinilor pozitive indicat de săgeată este în imediată vecinătate a centrului sarcinilor. Această poziţie imprimă caracterul „dipolic" moleculei de apă. Dacă formula este scrisă sub forma $O^-\begin{matrix}H^+\\H^+\end{matrix}$ cei doi poli sînt aşezaţi în imediată vecinătate, realizînd aspectul liniilor bimăciucate din figura 23.

Exprimînd astfel formula moleculei de apă, înţelegem cu uşurinţă o parte din funcţiile sale, ca disocierea electroliţilor, coeziunea etc.

7. În mediul anaerob apa funcţionează ca un oxidant, eliberînd oxigenul intramolecular.

8. Acţiunea enzimelor celulare şi extracelulare nu s-ar putea exercita fără prezenţa apei.

Scanned with OKEN Scanner

În această funcție de reglare a constanței mediului intern, sîngele, adică apa vasculară, joacă un rol important.

Apa vasculară, prin solubilizare și transport duce spre spațiile lacunare (interstiții), substanțele necesare nutriției celulare, oxigenul pentru arderile tisulare, hormonii și enzimele necesare arderilor și producerii de energie vitală, iar acolo se încarcă cu CO_2 și cu produsele de ardere celulară. Prin transportul de O_2 către celule și de CO_2 către organele de respirație externă, apa celulară îndeplinește o funcție respiratoare.

Captarea și transportul resturilor metabolismului celular constituie o funcție excretoare.

Răspîndită în întreg organismul, apa solubilă, prin intermediul multiplelor ei funcții, asigură hrana țesuturilor și organelor, desfășurarea nestingherită a vieții celulare și reglează echilibrul osmotic, ca și constanța mediului intern.

Acest echilibru al lichidului extracelular sau al mediului intern este realizat în mare măsură de sînge, care prin schimburi continue cu lichidul lacunar se află în contact imediat cu celulele și cu organele digestive, cu rinichiul și cu plămînul, ajutîndu-se de funcția acestor organe pentru a menține fixitatea dinamică a mediului intern.

Apa din organism, prin multiplele sale proprietăți, reușește să asigure constantele de bază ale organismului, fără de care viața celulară nu ar fi posibilă, și anume : a) izoionia, b) izotonia și c) izotermia.

a) **Izoionia** se caracterizează prin menținerea constantă a ionilor care se află în sînge. Izoionia poate fi cercetată prin metoda conductibilității electrice. Conductibilitatea electrică variază în funcție de numărul ionilor din sistemul cercetat.

În general, ClNa asigură 63% din conductibilitatea electrică, în timp ce restul ionilor totalizează cele 37 de procente rămase.

Izoionia se menține constantă și normală atîta vreme cît raportul dintre cationi și anioni este normal. Acest raport între ionii acizi și cei bazici provoacă o anumită reacție a mediului intern. Această reacție este ușor alcalină avînd un pH între 7,30 și 7,45.

Menținerea constantă a echilibrului acido-bazic (pH) se face prin : 1) sisteme-tampon, 2) prin funcția pulmonară, 3) prin intervenția rinichiului și 4) prin funcția intestinală.

b) **Izotonia** reprezintă o menținere echilibrată a presiunii osmotice. În cursul acestei lucrări vom folosi deseori noțiunea

Scanned with OKEN Scanner

de osmoză. Pentru a nu lăsa loc la neînțelegeri vom reaminti cîteva date necesare să clarifice această noțiune.

Ea a fost introdusă în literatură în anul 1928 de Dutrochet, care, experimentînd pe o algă, a constatat că aceasta cufundată în apă se umflă progresiv pînă cînd plesnește. Dutrochet socotește că alga a plesnit datorită acțiunii unei forțe speciale, „forța de osmoză".

Moleculele oricărui corp sînt în continuă mișcare, deplasîndu-se în linie dreaptă în spațiile intermoleculare. Gazele închise într-un recipient lovesc continuu pereții acestuia prin mișcările moleculelor. Gazul închis într-un recipient apasă cu forțe egale pe pereții recipientului. Mișcările moleculare care lovesc pereții vasului constituie „presiunea" gazului respectiv. Aceste date sînt valabile și pentru lichide, iar presiunea cu care apasă pe pereții vasului, presiune rezultată în urma mișcărilor moleculare, poartă numele de presiune osmotică. Presiunea osmotică a unui lichid este în funcție de numărul moleculelor în mișcare. Presiunea osmotică este diferită după cum soluția de cercetat este formată din cristaloide, electroliți sau particule coloidale.

Presiunea exercitată de mișcările electroliților (săruri disociabile în ioni) este cu mult mai mare decît cea a moleculelor. În cazul unei aglomerări moleculare, cum sînt miceliile coloidale, presiunea este mult mai mică, aceasta ținînd de faptul că fiecare miceliu se mișcă ca o singură moleculă. Prin aceasta, numărul „moleculelor" este foarte mic, moleculele constituante au o greutate foarte mare, iar presiunea osmotică este mică. Miceliile protidice, prin funcția de absorbție, pot fixa moleculele cu greutate mică, imobilizînd sau mai bine-zis anihilînd mișcările acestora; astfel, presiunea osmotică a lichidului biologic scade. Acest fenomen trebuie să fie luat în seamă, mai ales cînd vorbim de raportul de presiuni osmotice dintre sînge și interstiții și dintre interstiții și celule.

Celula își modifică volumul în funcție de concentrația osmotică a mediului înconjurător. În cazul cînd mediul intern este hipertonic, celula se zbîrcește, dînd astfel naștere la ceea ce se cunoaște sub numele de exosmoză. Aceleași celule scufundate într-un lichid hipoton se vor umfla, își vor mări volumul, putînd chiar să plesnească. Această eventualitate este cunoscută sub numele de endosmoză.

Dintre toate lichidele organismului, sîngele a fost cel mai mult studiat. S-a constatat că el are o presiune osmotică de 7,5—8,1 atmosfere, cu un punct crioscopic (Δ) de — 0,55—0,56°.

Scanned with OKEN Scanner

Constanța osmotică a sîngelui se menține prin diferențele osmotice care se creează între plasmă și spațiul lacunar sau între acesta și spațiul celular.

Sodiul fiind ionul care se găsește în cea mai mare cantitate în plasmă, 92% din presiunea osmotică a plasmei este dată de el.

Substanțele organice, ca de exemplu proteinele, au o valoare osmotică mică (2 mOsM), însă suficientă și strict necesară schimburilor dintre vase și spațiul lacunar. Ureea, glucoza intervin foarte puțin în presiunea osmotică a sîngelui.

Presiunea osmotică a plasmei se măsoară prin determinarea punctului de congelare sau a punctului crioscopic notat cu Δ.

Punctul de înghețare al unei soluții este în funcție de concentrația sa moleculară. Punctul de înghețare este cu atît mai coborît, cu cît numărul de molecule din soluția dată este mai mare.

Plecîndu-se de la apa distilată al cărei punct de congelare este 0°, s-a adăugat progresiv sare și s-a văzut că Δ este cu atît mai scăzut, cu cît cantitatea de sare din lichide este mai mare. Cercetările au arătat că o moleculă-gram din orice sare solvabilă scade punctul crioscopic cu — 1,87°.

Dacă se cunoaște Δ și greutatea moleculară a substanței dizolvate, se poate calcula greutatea sa.

Toate lichidele care au același punct crioscopic au și aceeași presiune osmotică. Aceste lichide se numesc izotonice.

Sîngele are Δ egal cu — 0,56°. O soluție izotonică cu sîngele ar fi numai una al cărei Δ să fie egal cu — 0,56°.

Punctul crioscopic al plasmei corespunde unei presiuni osmotice de 7,5 — 8,1 atmosfere. Această presiune realizează stabilitatea eritrocitelor și apasă asupra membranei celulare (Soru).

Celulele își păstrează forma datorită presiunii osmotice intracelulare. Numai în cazul unui dezechilibru osmotic iau naștere perturbări celulare.

Creșterea presiunii osmotice extracelulare determină o trecere de apă din celulă în spațiul lacunar. O scădere a presiunii osmotice a plasmei este urmată de un transfer lichidian din spațiul lacunar în interiorul celulelor. Prin aceste schimbări de presiune osmotică se ajunge la alterări profunde ale funcției celulare.

Scanned with OKEN Scanner

Presiunea osmotică a mediilor interne suferă influenţe exogene şi endogene (17).

Influenţele osmotice exogene. Alimentaţia bogată în apă, în lichide hipotonice, dă naştere la o hipotonie osmotică. Alimentaţia uscată, bogată în sare şi în corpuri solide, produce o creştere a presiunii osmotice. Soluţiile cloruro-sodice izotonice şi hipertonice ridică presiunea osmotică, în vreme ce soluţia glucozată o scade.

Influenţele osmotice endogene.

1. Pierderea de apă datorită fenomenului de *perspiratio insensibilis* şi pierderea de apă prin plămîn, intestin sau rinichi poate ridica presiunea osmotică a plasmei (hipertonie).
2. Reţinerea de apă în organism prin deficienţă în eliminarea renală scade presiunea osmotică (hipotonie).
3. Fragmentarea moleculelor mari într-un număr mai mare de molecule mici determină creşterea Δ (hipertonie).

Presiunea osmotică a unui lichid este în funcţie, nu de mărimea moleculelor, ci de numărul lor. Cu cît creşte numărul moleculelor, cu atît creşte şi presiunea osmotică. O scădere numerică a moleculelor din mediul intern, consecutivă sintezelor, determină scăderea presiunii osmotice (hipotonie).

Modificările fiziologice ale presiunii osmotice din mediul intern sînt, cu toate influenţele citate, aproape nule, Δ menţinîndu-se constant.

c) **Izotermia** este definită ca proprietatea pe care o are apa din organism de a-şi menţine o temperatură constantă.

Viaţa celulară este posibilă numai între + 27° şi +40°. Apa îndeplineşte această funcţie importantă datorită marii inerţii calorice pe care o posedă şi care-i permite să menţină constantă temperatura corpului.

În termoreglare, apa intervine şi prin formarea unor agregate. În timpul scăderii temperaturii corpului, moleculele de apă, prin caracterul lor dipolic, se agregă prin unirea polilor pozitivi cu cei negativi, luînd astfel naştere polimeri ai apei ca $(H_2O)_2$, $(H_2O)_3$ etc. Desfacerea acestor agregate moleculare ale apei se face cu o mare cheltuială de căldură.

Temperatura constantă este menţinută şi datorită „căldurii specifice" a apei. Căldura specifică este cantitatea de căldură necesară pentru a ridica cu 1° temperatura unui litru de apă distilată.

S-a arătat că între + 27° şi +40°, adică între limitele de desfăşurare nestingherită a vieţii animale, căldura specifică este

constantă. Această ultimă proprietate asigură îndeosebi izotermia umorilor. Disocierea apei variază în funcție de temperatură, dar, cum căldura specifică este constantă, gradul de disociere a apei este minim.

Marea răspîndire a apei în întreg organismul, schimburile lichidiene continue, precum și proprietățile fizico-chimice ale apei asigură o temperatură constantă și uniformă în întreg corpul, permițînd ca viața celulară și activitatea diverselor sisteme enzimatice să se poată desfășura nestingherite.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al VI-lea

OSMOREGLAREA

Pentru menținerea echilibrului osmotic, organismul posedă două mecanisme: 1) schimburile dintre vase și restul țesuturilor și 2) activitatea organelor de eliminare a excesului molecular.

OSMOREGLAREA PRIN INTENSIFICAREA SCHIMBURILOR DINTRE VASE ȘI ȚESUTURI

Injectarea intravenoasă a unei soluții hipotonice sau hipertonice nu schimbă constanța osmotică a plasmei,. În mecanismul de reglare a presiunii osmotice intervine țesutul conjunctiv interstițial, care are capacitatea de a fixa apa și libereză astfel substanțele dizolvate. Prin jocul dintre inbibiția și dezinbibiția țesutului conjunctiv, se asigură o constanță osmotică mediului intern. În caz de hipertonie, apa lacunară-interstițială trece în vase, iar în caz de hipotonie, excesul de apă iese din vase și trece în țesuturi. Astfel, prin intervenția țesutului conjunctiv interstițial, raportul plasmă/globule rămîne în jurul cifrei normale. Menținerea echilibrului osmotic sanguin se face pe socoteala modificărilor osmotice din interiorul celulei. O simplă încărcare electrolitică a interstițiilor va determina o deplasare a apei din celule spre spațiul conjunctiv interstițial. În cazul acesta, difuziunea gazelor din vase spre țesuturi sau din țesuturi spre vase este înceată, apare o proastă oxigenare celulară, o eliminare greoaie a produselor de ardere celulară cu vicierea metabolismului general celular. Dacă în vase se află un exces de lichid, hipotonie osmotică, se vor produce deplasări mari de apă din spațiile interstițiale înspre celule (4).

Scanned with OKEN Scanner

Echilibrul osmotic al sîngelui este parțial, dar celulele invadate de apă sînt alterate și timpul lor de viețuire este scurt. În amîndouă cazurile, păstrarea echilibrului osmotic se face pe seama unor modificări de volum lichidian celular ce pot aduce prejudicii mari întregului organism. De aceea, perturbările apărute în viața celulară, rezultate din necesitatea păstrării rigide a presiunii osmotice plasmatice, trebuie rapid înlăturate și pentru aceasta intră în funcțiune o serie de organe care elimină plusul electrolitic sau excesul lichidian din organism.

OSMOREGLAREA PRIN INTERVENȚIA ORGANELOR DE ELIMINARE A PLUSULUI MOLECULAR

Țesutul conjunctiv reprezintă cel mai activ factor de reglare osmotică. Micile schimbări în echilibrul osmotic sanguin sînt rapid amortizate de intervenția țesutului conjunctiv interstițial. De aceea, cu cît capacitatea liofilă a conjunctivului este mai mare, cu atît procesul de osmoreglare este mai prompt și mai rapid executat. Calitățile proteinelor, ale raportului dintre diverșii compuși mucopolizaharidici ce intră în structura substanței fundamentale, dar mai ales gradul de polimerizare sau de depolimerizare a acestora, determină viscozitatea substanței fundamentale conjunctive. O polimerizare mare a mucopolizaharidelor crește viscozitatea conjunctivului, în vreme ce o depolimerizare accentuată este urmată de o diminuare a viscozității substanței fundamentale. De asemenea, raportul dintre acidul hialuronic și hialuronidază are repercusiuni mari asupra viscozității conjunctivului.

Dacă intervenția conjunctivului se face mai lent, cum se întîmplă la vîrsta mai înaintată sau în anumite stări patologice, iau naștere tulburări osmotice plasmatice, care se remit încet în funcție de activitatea diferitelor organe ce iau parte la osmoreglare. Intervenția țesutului conjunctiv în osmoreglare ar fi condusă de corpusculii Vater-Paccini, care sînt foarte răspîndiți și care ar fi osmoreceptori (Schade). Elasticitatea intervenției țesutului conjunctiv în tulburările osmotice ne pune întrebări care nu știm dacă nu-și au în bună măsură explicația tocmai în inerția, în imposibilitatea conjunctivului de a trece rapid de la edem la uscare și invers. Astfel, apariția edemului pulmonar acut la cardiaci este totdeauna semnul care apare la un anumit cardiac și îndeosebi la o anumită vîrstă. Din acest punct de vedere, într-un studiu făcut pe hipertensivi, noi am arătat

Scanned with OKEN Scanner

că boala hipertonică este caracterizată în primul rînd printr-o reținere crescută de apă și de sare, printr-o presiune osmotică sanguină crescută. Totodată, spațiul extracelular și viscozitatea sanguină sînt crescute, dovedind că interstițiul acestor bolnavi cuprinde un exces hidroelectrolitic. Acest exces constant, pe care organismul nu-l poate înlătura îngreunează schimburile dintre vas și interstițiu, producînd o hiperpermeabilizare care interesează cu probabilitate și vasele pulmonare. Apare astfel o predispoziție permanentă la edem pulmonar acut. În procesele de pneumonoză ale bolii mitrale, edemul pulmonar se datorează aceluiași mecanism patogenic al alterării : I) viscozității substanței fundamentale, II) presiunii osmotice sanguine și III) permeabilității capilare. Boala hipertonică produce prin ea însăși un exces electrolitic în spațiul extracelular cu alterarea schimburilor dintre vas și interstițiu. În acest stadiu apare o creștere a presiunii osmotice a plasmei care mărește imbibiția conjunctivului interstițial, accentuează hipoxia și dezechilibrul osmotic, determinînd, în cele din urmă, accidente pulmonare de tip stază bazală, dispnee Cheyne-Stokes sau edem pulmonar acut. Dacă acțiunea țesutului conjunctiv este depășită, intervin în osmoreglare organele de eliminare și anume : *a*) rinichiul, *b*) tubul digestiv și *c*) glandele sudoripare.

a) **Rinichiul** ajustează presiunea osmotică a mediului intern, eliminînd surplusul molecular din țesuturi. Într-o hipertonie produsă printr-o ingestie mare de sare, țesutul conjunctiv interstițial restabilește Δ printr-un transfer de apă din țesuturi în vase. În circulația renală, debitul de filtrare renală se ameliorează și astfel se elimină o cantitate mare de electroliți. Prin excreția renală se produce o hipotonie plasmatică ce va fi prompt reechilibrată prin intervenția țesutului conjunctiv lacunar. Reglarea osmotică a mediului intern se face deci prin intervenția succesivă a acestor organe : țesutul conjunctiv, rinichiul, apoi din nou țesutul conjunctiv și rinichiul și așa mai departe pînă la completa echilibrare a constanței osmotice sanguine. Dacă în umori apare tendința la hipotonie, o parte din apă trece la început în celule, iar mai tîrziu rinichiul elimină plusul lichidian ; Δ plasmatic rămîne astfel constant nemodificat.

Pentru menținerea constantă a punctului crioscopic intervin mai ales schimburile între cele două lichide, extra - și intracelular, hipotonia producînd o hidratare celulară, iar hipertonia o ratatinare a celulelor. Etapa tisulară este strict necesară în osmoreglare, pentru a lăsa timp să se producă intervenția mai tardivă a rinichiului.

Scanned with OKEN Scanner

b) **Tractul digestiv.** În procesul de osmoreglare iau parte și diferitele segmente ale tubului digestiv. Noi am studiat reacția stomacului la soluțiile izotonice și hipertonice (14).

Stomacul organ osmoreglator. Observația clinică arată că, după mese, urmează o perioadă de astenie, de adinamie și de tendință la somn. Aceste semne se asociază cu tulburări vasculare și cu hipotensiune. Modificările vasculare au putut fi verificate prin metoda pletismografică (Solomon și colab.).

La aceste date clinice s-a adăugat un semn de laborator și anume o hipocloremie postprandială, pe lîngă alte modificări sanguine.

Sindromul astenic, hipotensiunea vasculară postprandială sînt asemănătoare cu sindromul addisonian frust rezultat dintr-o carență cloruro-sodică.

Noi am socotit acest sindrom ca fiind în parte o consecință a unei revărsări lichidiene în organele de digestie și am căutat să verificăm această ipoteză. În această eventualitate, stomacul, pe lîngă funcția sa motoare și secretoare, ar avea și un important rol osmoreglator. Datele clasice arată că stomacul secretă un lichid bogat în acid clorhidric. Cercetările mai noi au arătat că volumul secreției gastrice, pentru 24 de ore, a fost evaluat (11) la 2—4 litri, putînd crește în anumite boli, ca de pildă în ulcerul duodenal, pînă la 5 litri. Concentrația electrolitică a sucului gastric a fost calculată la 3,40—4,70 grame la litru. Volumul mare al secreției gastrice și conținutul său electrolitic denotă rolul important pe care stomacul îl poate juca în dinamica hidrică a organismului și deci în echilibrul său osmotic.

Pentru a urmări rolul jucat de stomac în osmoreglare, unul dintre noi (dr. C. Mihai) a cercetat, împreună cu dr. M. Iacobescu, cantitatea clorurilor din secreția gastrică a stomacului normal, a stomacului achilic și hiperclorhidric. Prin dozarea clorurilor din sucul gastric am constatat că, în vreme ce concentrația în sare a sîngelui se păstrează aproape constantă, stomacul achilic răspunde printr-un exces de secreție clorurată, iar cel hiperclorhidric printr-un exces de acid clorhidric.

În aceste două eventualități, achilie și hiperclorhidrie, injecția intravenoasă a unei doze cunoscute și constante de sare, de histamină sau de soluție glucozată hipertonică a fost urmată de o secreție crescută de sare în caz de stomac achilic și de o secreție foarte bogată în acid clorhidric și săracă în cloruri în caz de stomac hiperclorhidric. Sîngele a păstrat constant aceeași concentrație electrolitică. Se remarcă deopotrivă că în cazul

Scanned with OKEN Scanner

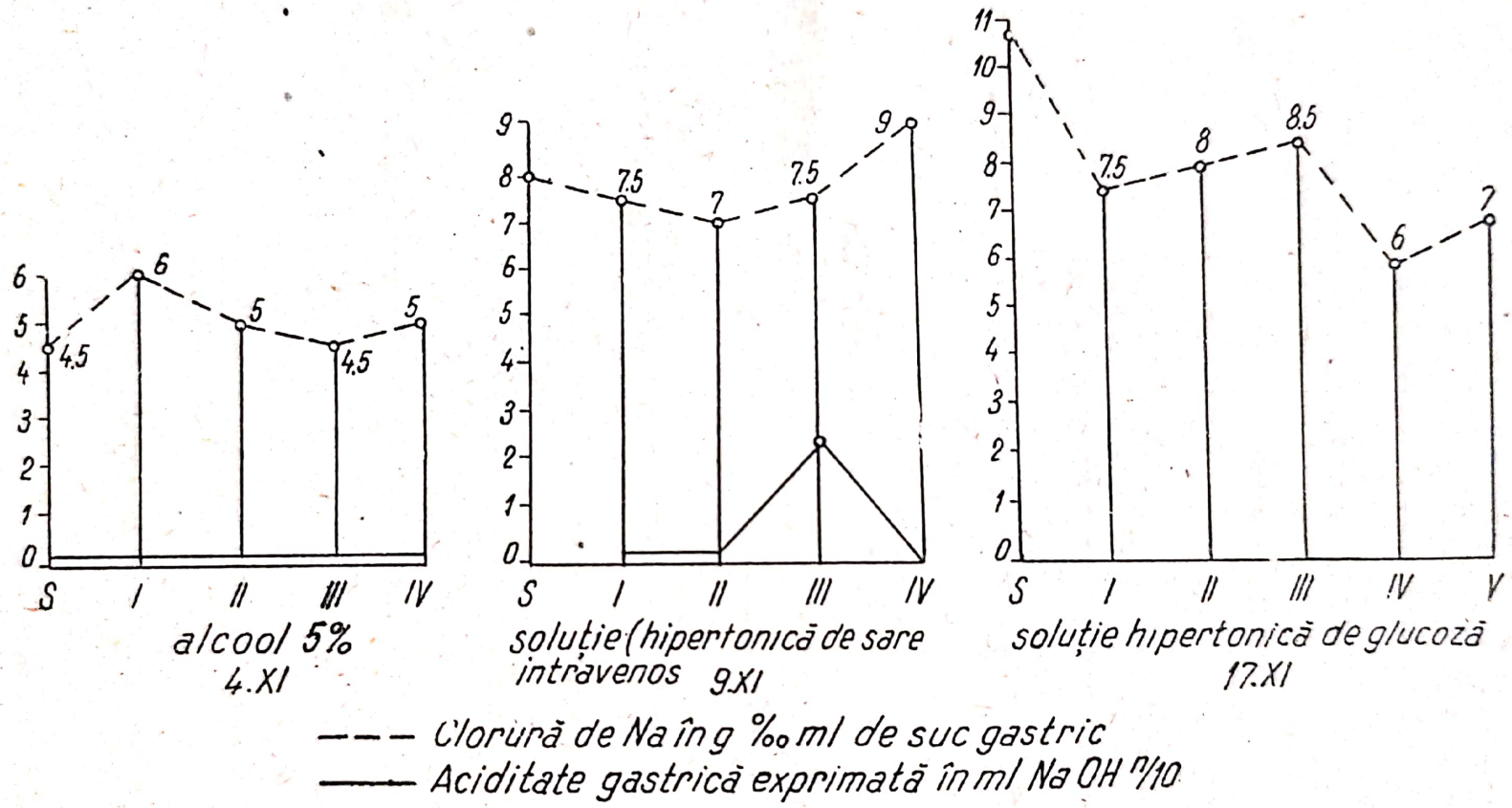


Fig. 25. — Răspunsul stomacului cu hipoclorhidrie la administrarea de alcool, sare și glucoză

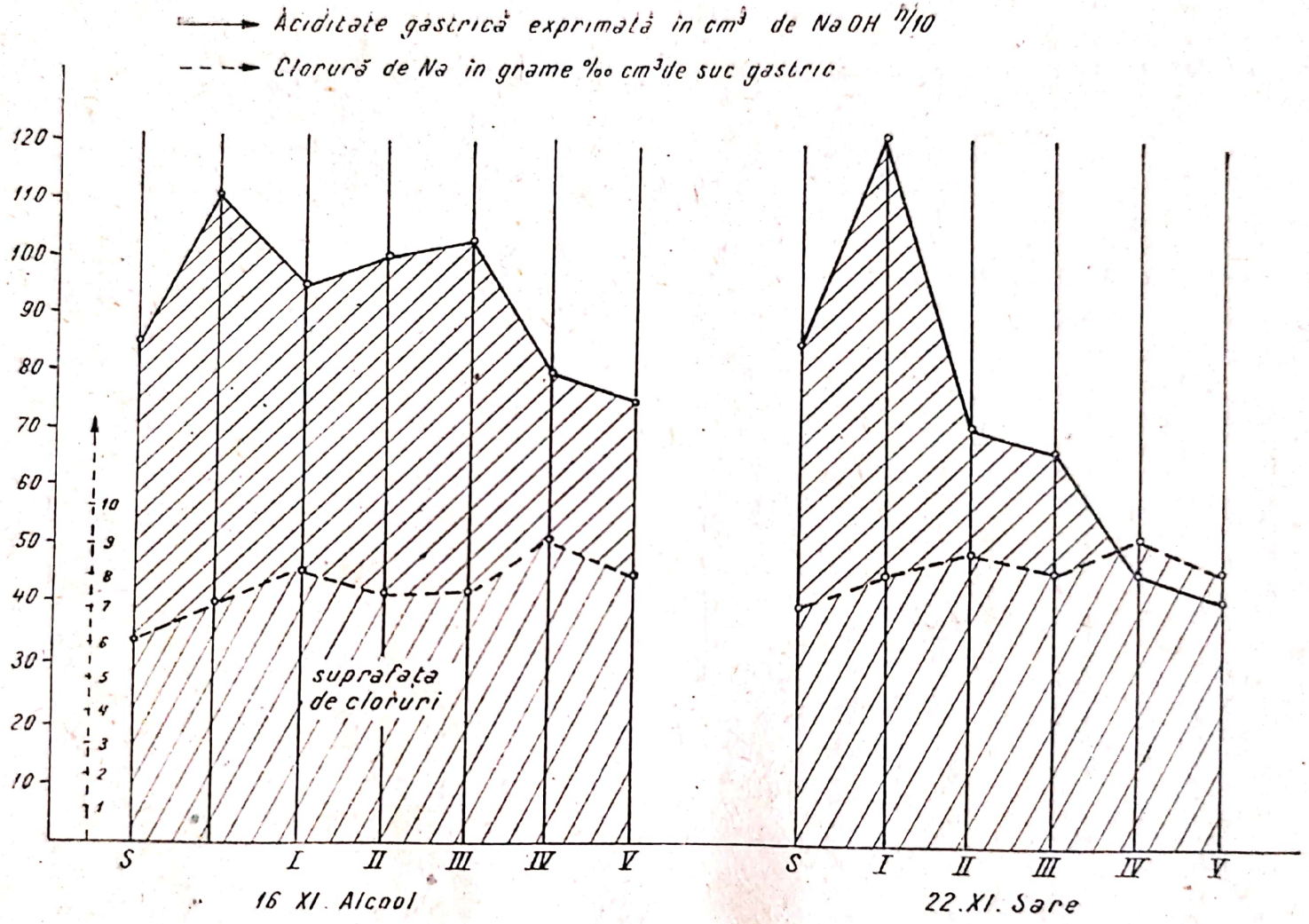


Fig. 26. — **Răspunsul stomacului hiperacid la administrarea de alcool și de sare.**

stomacului hiperclorhidric, secreţia de acid clorhidric merge în sens diametral opus concentraţiei de sare din sucul gastric; cînd creşte aciditatea, scade concentraţia sării şi invers. Aceste date reies limpede din figurile 25 şi 26.

Calculînd clorurile totale din secreţia stomacului hiperacid, am constatat că obţinem o curbă ce se suprapune curbei stomacului achilic. În orice tendinţă de creştere a presiunii osmotice sanguine, creşte şi secreţia de clorură de sodiu din stomac. Datele acestea demonstrează următoarele două fapte:

1. că secreţia de acid clorhidric se face pe socoteala capitalului clorurat al organismului şi în speţă al stomacului şi
2. că stomacul chiar cînd îşi pierde funcţia secretoare, îndeplineşte mai departe rolul său de organ osmotic. La orice tendinţă de dereglare, creştere, a presiunii osmotice a sîngelui, se produce o descărcare bogată de sare în lumenul stomacal.

Chiar în cazul administrării unei soluţii glucozate hipertonice, răspunsul osmoreglator al stomacului se face tot printr-o revărsare cloruro-sodică în lumenul său. Sarea se află în exces în lumenul stomacal un intervalul scurt, între 15 şi 30 de minute, de la administrarea intravenoasă a soluţiei hipertonice. Aceste date au fost verificate pe un număr de 30 de cazuri prin determinarea punctului crioscopic al sîngelui, al sucului gastric şi al urinii. Bolnavii au fost studiaţi pe nemîncate; le-am recoltat sînge heparinat înainte de administrare şi la 30 de minute după injecţia de histamină, de soluţie cloruro-sodică hipertonică sau de glucoză.

Sucul gastric a fost recoltat din 15 în 15 minute, timp de 90 de minute. Urina a fost recoltată înainte de probă, la 30 de minute după administrarea substanţei respective şi la sfîrşitul probei. În toate eşantioanele am determinat punctul crioscopic. Prin această tehnică am cercetat 30 de bolnavi, unora administrîndu-le histamină, altora soluţie cloruro-sodică hipertonică, iar altora soluţie glucozată hipertonică. Rezultatele acestor determinări ne-au arătat că sîngele păstrează o concentraţie osmotică echilibrată la 300 mOsM/l.

Determinările noastre au dovedit că, indiferent dacă am administrat soluţie glucozată, histamină sau soluţie cloruro-sodică, punctul crioscopic al sîngelui nu numai că nu a depăşit cifra iniţială, dar cel mai adesea a prezentat o scădere osmotică la 15 şi la 30 de minute de la administrarea de soluţie hipertonică. Cea mai mare scădere a fost de 59 mOsM/l obţinută la 15 minute de la administrarea histaminei (fig. 27) şi de 40 mOsM/l după administrarea de soluţie glucozată hipertonică. Totdeauna

Scanned with OKEN Scanner

s-a obținut o scădere de cel puțin 20 mOsM/l de sînge, indiferent dacă s-a administrat glucoză, histamină sau soluție cloruro-sodică hipertonică.

Determinările simultane ale punctului crioscopic în sucul gastric la loturile de bolnavi cărora li s-a administrat histamină (fig. 27) sau soluție cloruro-sodică hipertonică (fig. 28), sau soluție glucozată 33% (fig. 29) ne-au arătat că totdeauna curba osmotică a lichidului gastric înregistrează creșteri îndeosebi între 15 și 30 de minute de la administrare.

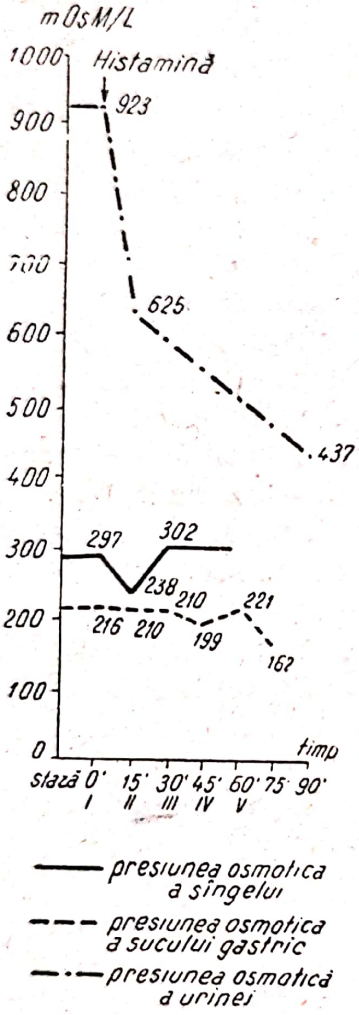


Fig. 27. — Modificările presiunii osmotice a sîngelui, sucului gastric și urinii (determinate crioscopic) după injectarea de histamină.

Cu alte cuvinte, în momentul în care umorile sînt invadate de electroliți, în sucul gastric trec cloruri în exces — așa cum am văzut — și măresc astfel presiunea osmotică a sucului gastric comparativ cu cea a lichidului de stază.

În toate cele 30 de cazuri, am constatat acest fenomen care se suprapune cu rezultatele obținute prin dozările de cloruri în sucul gastric.

În timp de 30—90 de minute, presiunea osmotică a stomacului scade încet spre cifrele inițiale. O comportare deosebită au prezentat doar stomacurile bolnavilor cirotici și ulceroși (ulcere duodenale). În primul caz, răspunsul stomacului este mult mai brutal și mai prompt, dar se epuizează repede, iar în cazul al doilea, răspunsul este mai încet, mai tardiv, și de durată mai lungă. Trebuie de asemenea să menționăm curbele osmotice obținute la hipertensivi, la care se remarcă în primul rînd o presiune osmotică crescută în sînge, pe care Hamburger (8) o numește „hipertonie osmotică a sîngelui". Stomacul acestor bolnavi răspunde la injecția intravenoasă de soluție glucozată printr-o creștere a presiunii osmotice depășind 60 mOsM l, curba luînd uneori un aspect în platou și nerevenind la punctul inițial nici după 90 de minute. Același aspect al curbei apare și după injecția cu histamină, așa cum se vede în fig. 30.

Scanned with OKEN Scanner

Răspunsul susținut și bogat în sare al stomacului hipertensivilor se datorește bogăției în NaCl a spațiului extracelular la acești bolnavi. Datele noastre (14) arată însă și faptul că histamina favorizează trecerea de sare în sucul gastric. Creșterea

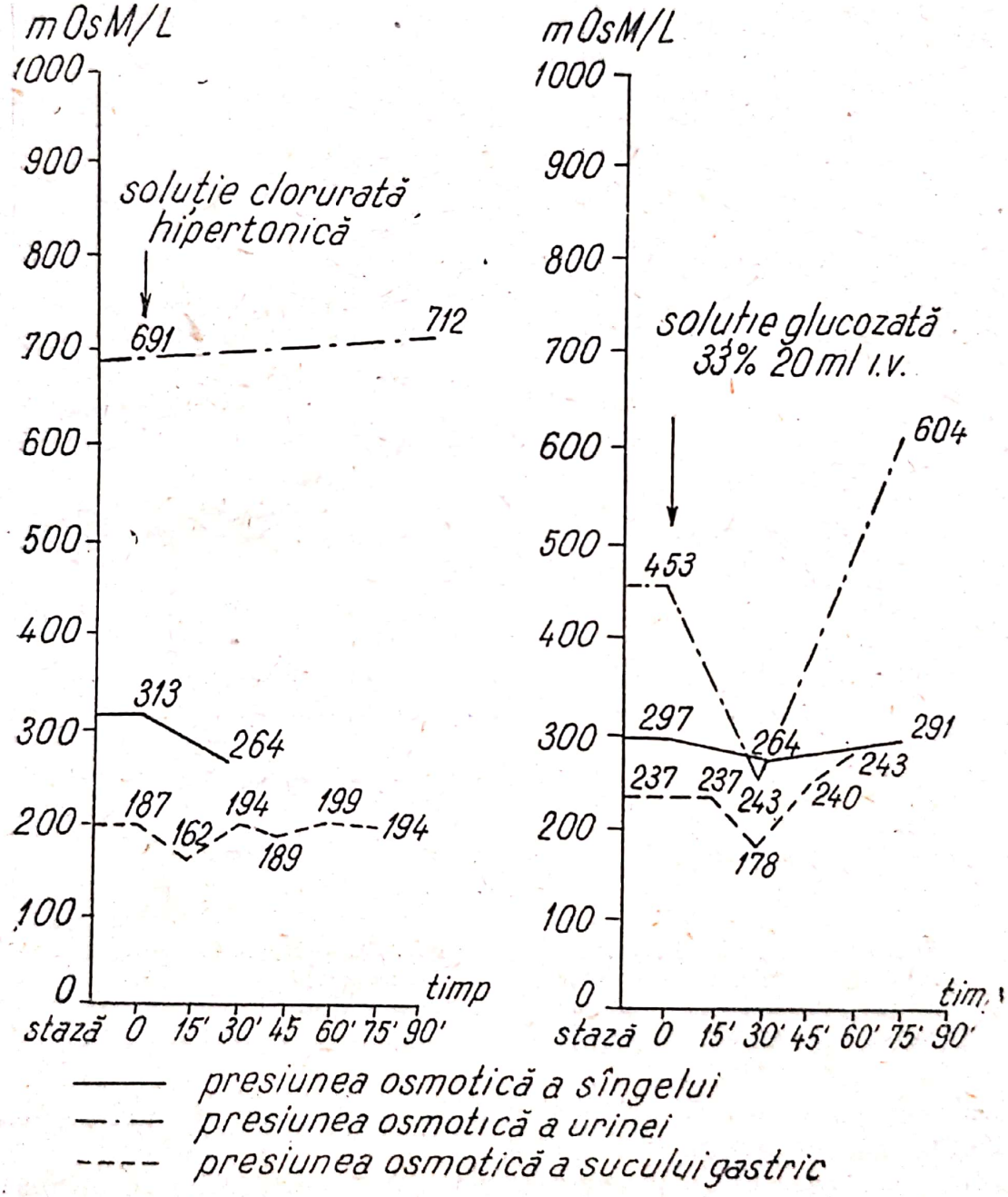


Fig. 28. — Modificările punctului crioscopic al sîngelui, urinii și sucului gastric după injecția de soluție cloruro-sodică hipertonică și după injecția de soluție glucozată hipertonică.

presiunii osmotice în lichidul gastric între 15 şi 30 de minute de la administrarea unei soluţii hipertonice în sînge, ne dovedeşte că stomacul este un organ osmoreglator. Creşterea presiunii osmotice din lichidul gastric, în acelaşi timp cu menţinerea

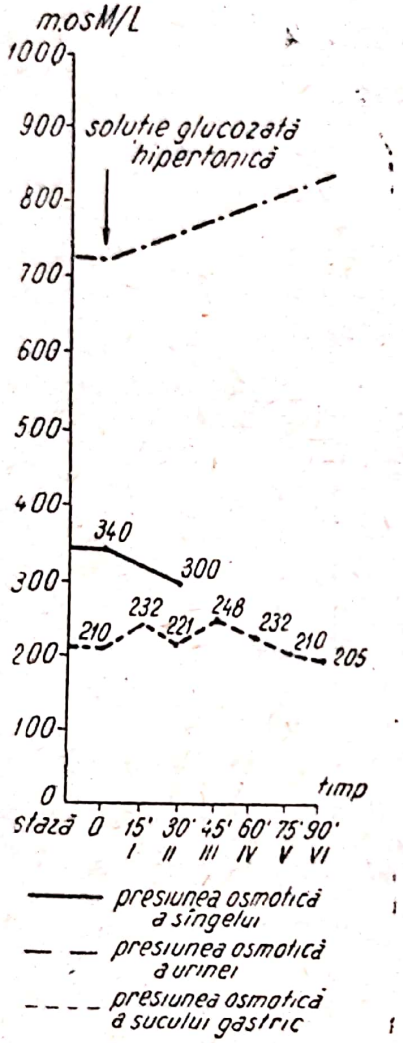


Fig. 29. — Modificările punctului crioscopic al sîngelui, urinii şi sucului gastric după injecţia de soluţie glucozată hipertonică.

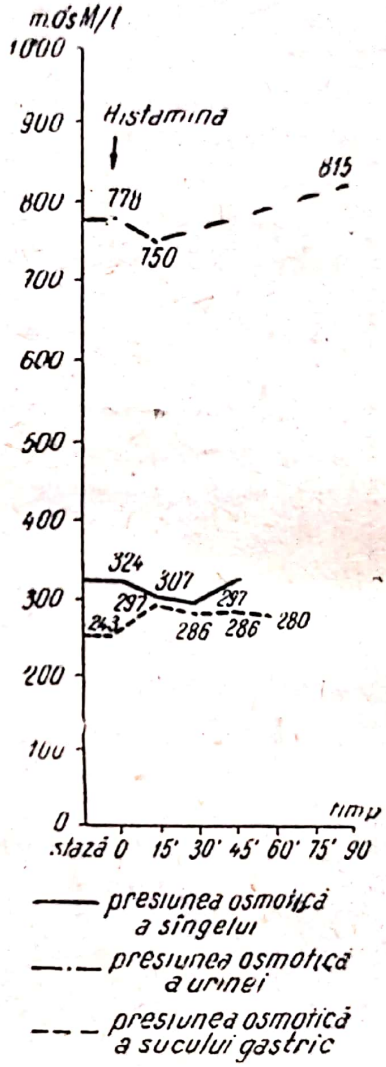


Fig. 30. — Boala hipertonică. Curbe osmotice în sînge, suc gastric şi urină după injecţia intravenoasă de histamină.

sau scăderea presiunii osmotice sanguine, ne demonstrează legătura strînsă dintre sînge şi stomac; ori de cîte ori sîngele este ameninţat de exces electrolitic, o parte din sare este trimisă în lumenul gastric.

Revărsarea electrolitică timpurie în stomac ne face să socotim stomacul drept primul organ osmoreglator al organismului.

El intervine primul în amortizarea excesului osmotic sanguin. Nu putem şti precis dacă intervenţia stomacului are loc înainte sau după intervenţia ţesutului conjunctiv. (Răspunsul imediat al stomacului ne face să credem că el ar interveni primul şi apoi ţesutul conjunctiv.) Raportînd funcţia osmoreglatoare a stomacului la funcţia osmoreglatoare renală, am constatat că presiunea osmotică a urinii scade în perioada de creştere a concentraţiei electrolitice din lichidul stomacal, pentru a creşte apoi mai tîrziu, aproximativ după 90 de minute, adică atunci cînd presiunea osmotică a stomacului scade spre cifra de la care a pornit. Reprezentarea grafică a presiunii osmotice a urinii arată (fig. 29) o scădere netă, la 30 de minute, şi apoi o creştere tîrzie.

Rezultatele acestea ne arată că rinichiul intervine în osmoreglare mult mai tîrziu. De aceea, stomacul poate fi socotit drept un organ osmoreglator imediat, un organ osmoreglator, am putea spune, de urgenţă. În această privinţă, el face concurenţă ţesutului conjunctiv, amîndouă intervenind prompt în reglarea osmotică a presiunii sanguine. Rinichiul necesită timp pentru a interveni, el corectează încet dezechilibrul osmotic digestiv şi hidric, amortizat pentru un timp de tubul digestiv şi de ţesutul conjunctiv. Altfel, funcţia de eliminare hidroelectrolitică ar fi depăşită şi organismul n-ar avea supleţe de adaptare la variaţiile osmotice.

Intestinul joacă şi el un rol activ în osmoreglare. Întrebuinţarea purgativelor saline în clinică se sprijină pe această funcţie. Într-adevăr, cînd o substanţă cu număr mare de molecule ajunge în intestin, creşte Δ lichidului intestinal. Dacă presiunea osmotică a lichidului intestinal este mai mare decît cea a mediului intern, o parte din lichidul lacunar difuzează în lumenul intestinal, producînd o deshidratare extracelulară. Cînd însă conţinutul intestinal este hipoton, lichidul pătrunde din lumenul intestinal, spre interstiţii. Aceste schimburi se fac datorită proprietăţii peretelui intestinal de a se comporta întocmai ca o membrană dializabilă. Pe această proprietate se bazează aplicarea în practică a dializei intestinale, ca mijloc de înlocuire a funcţiei renale.

Cercetînd variaţiile punctului crioscopic al sucului duodenal, am constatat, întocmai ca şi în cazul stomacului, că la orice încărcare electrolitică sanguină se produce o descărcare intestinală hidro-minerală. Deci, intestinul ia parte activă ca şi stomacul, la echilibrarea presiunii osmotice sanguine. În hipotoniile osmotice ale mediului intern întîlnite în nefroze,

Scanned with OKEN Scanner

în edemele cardiace cronice şi în edemele renale, administrarea unui lichid de perfuzie cu o presiune osmotică mare şi cu o anumită viteză, duce la o deshidratare globală. Cu ajutorul dializei s-au putut înlătura hidratările cronice ale organismului.

c) **Glandele sudoripare** iau parte şi ele la păstrarea constantă a presiunii osmotice. Se ştie că pentru fiecare 25 mm² de tegumente există 38 de glande, iar că pe întregul organism s-ar afla 2 000 000 de glande. Prin sudoare se pot elimina mari cantităţi de apă, de sare, de diverşi compuşi acizi ca acidul lactic, butiric etc. Glandele sudoripare la un loc ar reprezenta eficienţa funcţională a unei jumătăţi de rinichi. Importanţa glandelor sudoripare în echilibrul hidric şi osmotic al organismului reiese şi dintr-o serie de date clinice şi anume :

1. deshidratările intense produse în urma transpiraţiilor profuze ale lucrătorilor mineri, ale alpiniştilor sau ale muncitorilor în chesoane ;

2. reechilibrarea hidrică a unor cardiaci, care, în urma administrării de diuretice mercuriale, răspund printr-o puternică criză diaforetică ;

3. în cursul azotemiilor, prin glandele sudoripare se elimină un lichid cu miros urinar care prin evaporare lasă pe tegumente un depozit alb format din uree ;

4. întrebuinţarea substanţelor diaforetice în tratamentul diferitelor reţineri lichidiene din organism.

În afara glandelor sudoripare, pielea ia şi ea parte activă la osmoreglare. Pielea este capabilă să fixeze o mare cantitate de apă şi de cloruri de sodiu, aşa cum se întîmplă în cazurile de invadare masivă hidro-electrolitică a organismului—edem. Imbibiţia hidro-electrolitică a tegumentelor durează foarte mult, cedînd încetul cu încetul. O dată cu reţinerea crescută de apă şi de sare, tegumentele pot înmagazina şi mari cantităţi de acizi, intervenind deci şi în păstrarea echilibrului acido-bazic al organismului.

TULBURĂRILE OSMOTICE PLASMATICE

Dacă mecanismele de osmoreglare sînt insuficiente, apar tulburări osmotice în mediul intern : hipertonie sau hipotonie plasmatică.

Se ajunge astfel, prin tulburări în concentraţia electrolitică, la o alterare a economiei hidrice de origine osmotică. Orice creştere sau descreştere a concentraţiei electrolitice la 100 ml

Scanned with OKEN Scanner

lichid umoral aduce după sine o creştere sau descreştere a volumului lichidian. Dacă dintr-o cauză anumită, pierderea de sare este mai mare decît cea de apă extracelulară apare o scădere a presiunii osmotice. Acelaşi rezultat poate fi obţinut şi dacă plusul lichidian este mai mare decît excesul de sare şi anume sub 155 mEq la litrul de plasmă. Pentru a reda mai clar aceste noţiuni, reproducem, după Carl A. Moyer (15) tabelul modificărilor în volumul lichidelor (tabelul IV).

Tabelul IV

Modificări în volumul lichidelor ca urmare a pierderilor şi a cîştigului de soluţii saline extracelulare

Sare extracelulară	Apă	Schimbare de volum		Schimbare în concentraţia osmotică
		extracelular	intracelular	
Pierdere netă	pierdere			
Mai puţin decît 155 (hipotonie)	1 000	scădere	scădere	creştere
Mai mult decît 155 (hipertonie)	1 000	„	creştere	scădere
155 (izotonie)	1 000	„	nici o modificare	nici o modificare
Cîştig net	*Cîştig net*			
Mai puţin decît 155 (hipotonie)	1 000	creştere	creştere	scădere
Mai mult decît 155 (hipertonie)	1 000	creştere	scădere	creştere
155 (izotonie)	1 000	creştere	modificare mică	nici o modificare

Se observă cum, în urma modificărilor electrolitice, apar tulburări osmotice şi volumetrice ale apei extracelulare. Aceste tulburări în concentraţia electrolitică vor fi rapid remise prin intervenţia corectoare celulară şi renală care şterge diferenţele osmotice şi ca atare volumetrice.

A. HIPERTONIA PLASMEI

Mach şi Sciclounof au realizat experimental o hipertonie plasmatică, injectînd intravenos 40 ml de clorură de sodiu în soluţie 20%. Datorită hipertoniei lichidului injectat, numărul ionilor extracelulari creşte şi apare o deshidratare celulară. Cu toate acestea, Hamburger susţine că în sindromul de hipertonie

plasmatică nu pot fi încriminaţi Cl şi Na. Ureea, din cauza difuzibilităţii ei, nu poate influenţa nici ea schimburile osmotice. Producerea hipertoniei osmotice se face pe seama retenţiei azotate, reţinerii de acizi organici şi a acidozei severe. S-ar părea că există o contradicţie între afirmaţia că presiunea osmotică creşte în retenţia azotată şi faptul că ureea în exces nu influenţează schimburile osmotice. Fiecare din cele două noţiuni sînt absolut exacte, ureea creşte presiunea osmotică, însă prin marea ei difuzibilitate nu alterează schimburile dintre spaţiul extracelular şi cel celular. Sindromul de creştere al concentraţiei electrolitice poate apărea în cazurile de post prelungit, de încetare a oricărei alimentaţii şi dacă subiectul respectiv este febril sau stă într-o cameră închisă şi cu temperatura ridicată.

Semnele clinice ale hipertoniei osmotice sînt :

a) Din punct de vedere anamnestic : anorexie, senzaţie de limbă împăstată.

b) Stare generală alterată : apatie, tendinţă la somnolenţă, uneori agitaţie, delir, agitaţie maniacală, temperatură ridicată.

c) Semne respiratoare : dispnee *sine materia*, uneori respiraţie periodică de tip Cheyne-Stokes.

d) Semne digestive : sete intensă, care traduce deshidratarea celulară rezultată din trecerea apei în spaţiul extracelular pentru a diminua presiunea osmotică, limbă uscată, uneori umflată, arsă, prăjită, poftă de mîncare scăzută mai ales pentru alimente solide, secreţie salivară suprimată.

e) Semne renale : oligurie cu densitate urinară foarte mare, eliminări masive de cloruri, hematurie şi albuminurie.

f) Semne vasculare variabile în funcţie de modificările concentraţiei osmotice a sîngelui. Dacă creşterea presiunii osmotice este moderată, apare tahicardia, iar, dacă este severă, pe lîngă tahicardie, apare şi o hipotensiune arterială.

g) Edeme periferice cu toate că bolnavul este chinuit de o sete mare ; edemele ca şi setea, sînt semnele perturbării lichidiene accentuate în care se află organismul.

Semnele umorale sînt : 1) Creşterea valorii punctului crioscopic al plasmei, 2) hematocrit eritrocitar crescut, 3) uree crescută.

Tratamentul sindromului de hipertensiune osmotică a plasmei va tinde să restabilească echilibrul lichidian. Se vor evita soluţiile hipertonice. Numai soluţiile hipotonice şi injectarea de apă pot avea un efect bun, care să ducă la dispariţia edemelor şi la scăderea ureei.

Scanned with OKEN Scanner

Principiul terapiei acestui sindrom se bazează pe un aport lichidian masiv, fie sub formă de apă ingerată, fie prin injectări intravenoase de soluții hipotonice.

Determinarea punctului crioscopic sau a rezistivității plasmatice (1) constituie mijlocul prin care poate fi condusă terapia de echilibrare hidrică. S-au realizat hipertonii osmotice pe animale (iepuri) după 5—6 ore de la extirparea rinichiului. La om, după suprimarea funcției renale, dezechilibrul osmotic apare abia după 4 zile, în care timp celelalte mecanisme de osmoreglare mențin presiunea osmotică normală.

Hipertonii osmotice apar la om în diabetul insipid, în bolile renale, în anurii, în șocul prin zdrobire, după transfuzii, în arsuri etc. Un studiu pe 19 cazuri de hipertensiune arterială în etape evolutive diferite, ne-a arătat că boala hipertonică se însoțește totdeauna de un sindrom de hipertensiune osmotică sanguină (plasmatică). Hipertonia osmotică sanguină este cu atît mai pronunțată, cu cît participarea renală este mai evidentă. De altfel, semnele clinice ale hipertensivului renalizat, pot fi cu ușurință înmănunchiate în sindromul hipertoniei plasmatice. Apariția unei participări renale în cursul hepatitei, cronice cu sechele posthepatitice, ne-a arătat totdeauna o creștere a presiunii osmotice sanguine. Numai formele de hepatite cronice fără modificări renale și deci cu o componență carențială accentuată dar progresivă la care s-au administrat în repetate rînduri diuretice mercuriale au prezentat întîi o hipertonie osmotică sanguină, apoi izotonie și, în cele din urmă, o hipotonie plasmatică.

B. HIPOTONIA PLASMATICĂ

Cînd cifra punctului crioscopic al plasmei este mai mică decît —0,55°, vorbim de o hipotonie plasmatică. Prin scăderea presiunii osmotice extracelulare, o parte din apă trece din spațiul lacunar în interiorul celulei, ca un semn satelit al hipotoniei plasmatice.

Intoxicația cu apă. (Hipotonia osmotică plasmatică.) Semnele subiective ale hipotoniei osmotice plasmatice sînt : cefalee rebelă, greață, vărsături, obnubilare, crampe musculare și chiar tulburări ale vederii.

1. Semne obiective. Creșterea presiunii intracraniene determină următoarele modificări : creșterea presiunii lichidului cefalorahidian urmată de bradicardie, hipertensiune arterială, edem

papilar, vărsături, respirație rară. Dacă hipotonia osmotică este foarte accentuată, presiunea lichidului cefalorahidian este mult crescută, se produce un veritabil edem al papilei, bradicardia se transformă în tahicardie, respirația devine foarte frecventă, tensiunea arterială se prăbușește și bolnavul intră în comă.

2. Semne neuro-musculare : la început, cînd hipotensiunea osmotică este minimă, apar fibrilații musculare, iar reflexele osteo-tendinoase sînt foarte vii. În cazul unei hipotonii osmotice accentuate, la semnele de mai sus se adaugă convulsii, iar într-un stadiu mai avansat, reflexele dispar.

3. Semne de edem celular. Prin apăsarea și pensarea pielii rămîn semne caracteristice.

4. Semne ținînd de apărarea organismului față de intoxicația cu apă : diaree apoasă, salivație, lăcrimare. Pe aceste căi organismul încearcă o eliminare a excesului lichidian.

5. Semne renale : oligurie, uneori chiar anurie.

6. Semne pulmonare : invadarea lichidiană a organismului și deficitul electrolitic alterează schimburile alveolă-capilar, putînd da naștere edemului pulmonar, în caz de hipotonie progresivă.

7. Semne umorale. *a*) Sanguine : numărul de eritrocite scade ca și hematocritul eritrocitar (hemodiluție) ; punctul crioscopic al sîngelui total este mai mic decît — 0,55° (—0,40°) etc. Proteinemia este adesea scăzută. Concentrația în sare a sîngelui este mai scăzută (4). Cantitatea globală a clorurilor și a bicarbonatului de sodiu este sub 120 mEq/l.

b) Urinare: urină puțină, cu densitate mare, presiune osmotică foarte mare, iar concentrația în cloruri crescută.

Toate aceste date arată importanța variațiilor osmotice în economia hidrică a organismului. Eliminările sau pierderile parțiale de apă fără o pierdere corespunzătoare de sare aduc după ele o hipertonie osmotică, iar o excesivă pierdere de sare, fără o pierdere concomitentă de apă, realizează o hipotonie osmotică. Dacă modificările cantitative lichidiene pot fi cauza unor sindrome de dereglare osmotică tot așa și o tulburare osmotică se poate asocia cu o perturbare volumetrică lichidiană. Fie că luăm în considerație semnele hipertoniei osmotice, fie pe cele ale hipotoniei osmotice, și unele și altele sînt semnele unei modificări cantitative lichidiene, mai ales a lichidului extracelular, cu răsunetul sau larg asupra celulei.

Hipotonia osmotică este întîlnită în sarcină. Ca tratament se recomandă soluții cloruro-sodice hipertonice și soluții bicar-

Scanned with OKEN Scanner

bonatate. Încetarea vărsăturilor și înlocuirea lor prin sete arată că s-a trecut de la o hipotonie osmotică plasmatică însoțită de hidratare celulară la o hipotonie plasmatică asociată cu o deshidratare celulară. În general, în hipotonia plasmatică se vor administra electroliți caracteristici spațiului extracelular (ClNa, CO_3HNa). În tot timpul tratamentului se va urmări Δ sau rezistivitatea plasmei. Punctul crioscopic arată variații foarte mici cînd modificările osmotice nu sînt prea accentuate ; în stadiile avansate ale dereglării mijloacelor de osmoreglare, variațiile Δ devin mai nete.

Cercetarea rezistenței plasmei reprezintă un mijloc mult mai sensibil și deci util pentru stabilirea atitudinii terapeutice de urmat (1). Înfățișat schematic, tratamentul pare foarte simplu, în sensul că o hipertonie ar urma să fie tratată cu soluții hipotonice, în vreme ce o hipotonie plasmatică s-ar echilibra cu ajutorul soluțiilor hipertonice.

Complexitatea diverselor sindrome, pune însă probleme adesea greu de soluționat. Astfel, la bolnavul anemic se asociază două fenomene : acidoza și hipertonia plasmatică. Tratamentul acidozei necesită soluții care ar putea să mărească hipertonia plasmatica și să accentueze semnele de perturbare lichidiană din sectorul celular. Pe de altă parte, tratamentul hipertoniei plasmatice cu soluții cloruro-sodice izotonice sau hipotonice introduce în organism o cantitate mare de ioni de clor, acizi, care măresc acidoza organismului. Hipertonia plasmei și acidoza mediului intern fiind adesea greu de soluționat impur o cunoaștere serioasă a acestor date, căci tratamentul instituit trebuie să realizeze, atît izotonia plasmei, cît și înlăturarea acidozei. În asemenea cazuri, numai folosirea perfuziei întestinale, cu un anumit lichid administrat într-un anumit timp poate avea succes.

URINA ȘI PRESIUNEA OSMOTICĂ A PLASMEI

Korany a introdus în studiul patologiei renale, în preajma anului 1900, determinarea punctului crioscopic al plasmei și al urinii (10). Variațiile punctului crioscopic al plasmei merg paralel cu variațiile punctului crioscopic al urinii, atît în cursul probei de diluție și concentrație, cît și în afara ei.

În timpul diluției, Δ este abia de — 0,088°, în vreme ce în timpul probei de concentrație, cînd densitatea urinii depășește 1 030, punctul crioscopic al urinii atinge valori foarte mari

(— 3,50°). Un rinichi normal își modelează funcția în raport cu modificările osmotice ale plasmei. Aceste variații extreme ale densității sau ale crioscopiei urinare din cursul probelor de diluție și concentrație Volhard scot în evidență elasticitatea funcției renale. În procesele patologice care compromit progresiv funcția renală, se observă cum limitele de variație a densității sau a crioscopiei urinare în timpul unei probe Volhard, se situează în jurul cifrei foarte apropiate de Δ al plasmei normale. Această egalitate între presiunea osmotică a urinii și a plasmei poartă numele de izostenurie. Ea este caracteristică sclerozei renale. Din aceste date reiese în special strînsa corelație funcțională dintre rinichi și lichidul extracelular. Densitatea urinară reprezintă în același timp un test pentru funcția renală și pentru modificările osmotice ale plasmei. Cînd funcția renală este compromisă; imposibilitatea eliminării electroliților extracelulari determină o hipertonie osmotică plasmatică adică un Δ scăzut.

Trecerile de la hipertonie la hipotonie se fac cu ușurință în plasmă; o hipertonie osmotică tratată cu soluții hipotonice poate trece într-o hipotonie. Hepatitele cronice evolutive (18, 19) se însoțesc de o hipertonie plasmatică rezultată dintr-o reținere de apă și de sare. Dacă sindromul hidropic al hepatitei ne obligă să întrebuințăm diureticele mercuriale, se poate asista la o scădere a presiunii osmotice sanguine, la o hipotonie plasmatică. În patru cazuri de hepatită cronică cu sindrom hidropic, cărora le-am administrat diuretice mercuriale, am obținut scăderi ale presiunii osmotice plasmatice sub limita normală. Modificarea punctului crioscopic al sîngelui bolnavilor hepatici în urma diurezei activate prin diuretice mercuriale s-a asociat clinic cu o accentuare a colorației icterice (în cazul cînd exista), pe care am socotit-o ca demonstrativă pentru deshidratarea bolnavului hepatic.

Rezultatele crioscopiei ne-au arătat însă că se produc, în aceste cazuri, treceri de la o stare de exces osmotic plasmatic la o hipotonie osmotică. Oscilațiile presiunii osmotice sanguine măresc hemoliza, crescînd cantitatea de bilirubină prehepatică. Cu cît oscilațiile osmotice ale sîngelui sînt mai dese, cu atît eritrocitul este mai rapid uzat și are o viață mai scurtă. Dacă se adaugă la aceste date și faptul binecunoscut al tulburărilor lipido-protidice, ne explicăm de ce membrana globulară alterată se rupe cu ușurință. Întrebuințarea diverselor soluții glucozate în cantități mari poate determina oscilații osmotice sanguine și deci uzura eritrocitară. Același lucru poate fi spus

Scanned with OKEN Scanner

şi în cazul insuficienţei cardiace cronice care necesită administrarea frecventă de diuretice. Nu rareori apare o coloraţie subicterică a sclerelor cu o bilirubinemie indirectă mai crescută. Aceste semne s-ar datori (16) infarctelor pulmonare bazale, unde are loc o descompunere de Hb.

Fără să putem nega părerea lui Scherf (16), credem că la cardiacul cronic trebuie să ţinem seama şi de procesele de hemoliză prin oscilaţiile osmotice sanguine.

VISCOZITATEA SÎNGELUI, A SERULUI ŞI A PLASMEI SANGUINE

Variaţiile osmotice ale plasmei pot fi cercetate prin determinarea viscozităţii sîngelui total şi a plasmei sanguine. Unul dintre noi, împreună cu dr. Tănăsescu, a făcut, în anul 1948, un studiu al viscozităţii sanguine. Determinînd viscozitatea sîngelui total şi a plasmei pe un număr mare de bolnavi (80), am ajuns la următoarele concluzii : *a*) prin această tehnică se diferenţiază în clinică două feluri de boli, unele cu îngroşare sanguină şi altele cu hemodiluţie. Viscozitatea sîngelui total este crescută în ulcerele duodenale, în icterele epidemice (în perioada de invazie şi de stare), în perioada preoperatoare a bolii chirurgicale (prin pregătirile care spoliază bolnavul de lichide), în hipertiroidism, în reumatismul poliarticular acut, în pleureziile sero-fibrinoase, în hipertensiunea arterială esenţială (primul stadiu). Viscozitatea sîngelui scade în perioada de pregătire şi de convalescenţă a icterului epidemic, în convalescenţa poliserozitelor şi a pleureziilor sero-fibrinoase şi în boala postoperatoare (în convalescenţă). Viscozitatea plasmei este crescută în bolile care se însoţesc de mobilizare proteică (pneumonie, reumatism poliarticular acut), în procesele de transsudare în cavităţi şi în bolile cu permeabilitate capilară crescută (pleurezii sero-fibrinoase, icter epidemic, hipertiroidism). Viscozitatea plasmei este scăzută la carenţaţi, în convalescenţa bolilor însoţite de retenţie hidrică interstiţială, în bolile cu edeme (şi în perioada de remisiune a lor), după bolile caşectizante (operaţii laborioase, procese septice îndelungate, boli infecto-contagioase etc.)

Modificările viscozităţii sîngelui şi ale plasmei sînt subordonate variaţiilor elementelor figurate sanguine, transferului de apă şi valorilor proteinemiei.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. **Burghele Th., Blaja C., Momiceanu D., Clofu S., Ioanid P., Solomon M., Rădulescu-Lambru F.** — *Viața medicală*, 1955, nr. 10 p. 3.
2. **Dimitriu C. Gh. și Olănescu Gh.** — Sindromele de deshidratare și hiperhidratare, Ses. I.P.S.M.F. București, 1956, p. 5—71.
3. **Dultin M. S.** — *Sov. mediținа*, 1938, nr. 14, p. 24.
4. **De Cosse J. J., Randall J. H., Habif M. D., Kathleen R.** — *Surgery*, 1956, vol. 40, nr. 1, p. 27—34.
5. **Eppinger. H.** — Die seröse Entzündung, Ed. Springer, Wien, 1925.
6. **Giraud I., Lévy A. et Latour H.** — *Presse Médicale*, 1951, nr. 75, p. 1 128.
7. **Grosse-Brockhoff. F.** — Einführung in die patologische Physiologie, Ed. Springer, Berlin, 1950.
8. **Hamburger J., Mathe G.** — Physiologie normale et pathologique du métabolisme de l'eau. Ed. med. Flammarion, Paris, 1952.
9. **Iagnov S., Dumitrescu M., Zamfirescu-Gheorghiu M.** — Bulet. șt. Ac. R.P.R. 1950, vol. 2, nr. 6, p. 683.
10. **Korany A.** — Die wissenschaftlichen Grundlagen der Kryoscopie. Moderne ärtzl. Biblioteck, Heft 1., Berlin, 1904.
11. **Mach S. R.** — Les troubles du métabolisme du sel et de l'eau. Ed. Masson, Paris, 1945.
12. **Mach et Sciclounof.** — Presse Médicale, 1936, 14 mars.
13. **Maier Conrad.** — Hemolyse und hemolitische Krankheiten, Medizinischer Verlag, Berne, 1950.
14. **Mihai C., Beuran T. și Georgescu St.** — A doua sesiune științifică I.M.F. Buc., 1956, p. 151.
15. **Moyer A. C.** — Fluid balance. The yearbook publishers, Chicago, 1952.
16. **Scherf D.** — Clinica și tratamentul bolilor cardiace și vasculare. Intrepr. de editură S.A.R. București, 1947.
17. **Soru E.** — Biochimie medicală, Editura de Stat, București, 1953.
18. **Tareew E. M., Nikulenko N. M., Usmanova M. A.,** — Terag. arhiv, 1935, 4, 65.
19. **Tareev E. M.,** Sov. med. 1948, 7, 24.
20. **Vlados H. H.,** Sov. med. 1951, 9, 6.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al VII-lea

HEMOLIZA ŞI TULBURĂRILE OSMOTICE ALE PLASMEI

Mişcările lichidiene dintre spaţiul extracelular şi cel intracelular, determinate de modificările cantitative ale electroliţilor mediului intern, au răsunet puternic asupra vieţii celulare.

O hipertonie plasmatică produce o ratatinare a celulei şi o zbîrcire a membranei celulare. Zbîrcirea modifică permeabilitatea membranei şi scurtează timpul de vieţuire a celulei. Într-o hipertonie osmotică plasmatică, membrana hematiei se zbîrceşte (13), devine mai fragilă, mai sensibilă la continue loviri de pereţii vasului şi eritrocitul se lizează înainte de vreme. Acest tip de hemoliză este denumit de Wilbrandt hemoliza osmotică. Ea apare ori de cîte ori membrana eritrocitară îşi modifică permeabilitatea lăsînd să pătrundă sodiul şi să iasă în afară potasiul. Prin pătrunderea sodiului în celulă, eritrocitul se umflă, putîndu-se, în cele din urmă, sparge.

O hemoliză pur osmotică nu există însă în realitate, deoarece globulul roşu este dotat cu o membrană formată din colesterină, cefalină şi proteine. Pentru a se produce modificări ale permeabilităţii selective a membranei eritrocitare sînt necesare alterări de structură ale acestei membrane. Tulburările osmotice plasmatice apar de obicei la bolnavii cu disproteinemie, la care echilibrul lipido-protidic este alterat, sau în cursul intoxicaţiilor cu produşi endogeni, încît este uşor de înţeles că începutul modificărilor eritrocitare se face la suprafaţa hematiei, fără ca volumul ei să se schimbe. Sub acţiunea diferitelor substanţe exo- sau endogene, eritrocitele prezintă încă forma biconcavă, dar cu suprafaţa încreţită pentru a se transforma ulterior prin imbibiţie într-un sferocit. Imbibiţia eritrocitului continuă,

Scanned with OKEN Scanner

membrana se întinde, permiţînd acum intrarea sodiului şi ieşirea potasiului. O dată cu sodiul pătrunde apa, volumul eritocitar creşte pînă ajunge la „volumul critic" prelitic. În ultimul stadiu, hemoglobina părăseşte eritrocitul — stadiul litic, cromatoliza. În locul eritrocitului golit de pigmentul roşu rămîne doar stroma, care constituie umbra sanguină şi care la rîndul ei poate suferi un proces de liză, ultima etapă a hemolizei — „stromatoliza".

Aceste date de literatură arată că nu se poate face o distincţie totală între hemoliza „neosmotică" şi cea „osmotică". Trebuie însă să se reţină că procesul osmotic apare după modificările de suprafaţă ale hematiei, după ce membrana acesteia a trecut de la un aspect încreţit la un aspect sferoidal. Pînă în stadiul sferocitar, procesul litic este reversibil, urmează apoi un stadiu ireversibil, constînd în transferuri de cationi şi modificări volumetrice cu ieşirea pigmentului feruginos.

Primum movens al hemolizei stă deci în modificările suprafeţei membranoase, indiferent dacă aceasta este consecinţa unei hemolize, a unui toxic exo- sau endogen sau a unei alterări structurale date de schimburile în raportul diferitelor substanţe ce intră în structura membranei. După această fază a modificării membranei se produc schimburi osmotice care ajung la hemoliză. Astfel, hipotoniile osmotice ale plasmei se însoţesc de un exces osmotic celular (globular). De aici ia naştere o hidratare globulară, celula sanguină se umflă şi volumul ei creşte (ca de exemplu în hepatite, hipertiroidii etc.).

Această hidratare globulară excesivă modifică rezistenţa membranei celulare, care poate plesni şi produce astfel hemoliza.

Hemoliza splenică recunoaşte un mecanism asemănător, deoarece eritrocitele care stagnează în sinusuri suferă o zbîrcire, o modificare a membranei, care le face friabile şi sensibile la lovirile de pereţii vaselor. Această zbîrcire a eritrocitului produsă prin lizolecitină splenică şi prin stagnare în sinusurile splenice se datoreşte în parte şi modificărilor presiunii osmotice a plasmei, care creşte în orice stază vasculară, prin trecerea lichidiană spre interstiţiu. Capilarele sinusoidale prin structura lor specială permit o bogată transsudare interstiţială.

Transformarea eritrocitelor este şi mai marcată în cazul splenomegaliilor prin stagnarea sîngelui în spaţiile splenice.

În hepatitele cronice, atît din cauza sintezei proaste a serinelor, a consumului mare de vitamină C, a scăderii complexului B, cît, mai ales, din cauza anemiei rezultate din depozitarea insuficientă a principiului antianemic, iau naştere : 1) hiper-

Scanned with OKEN Scanner

permeabilizarea endoteliului capilar, 2) hiperpermeabilizarea membranei celulare şi 3) dezechilibrul osmotic plasmatic. Toţi aceşti factori asociaţi cu anoxia anemică, inerentă la aceşti bolnavi, măresc acidoza şi ca atare accentuează şi leziunea celulară. Rezistenţa globulului roşu este scăzută, apare o hemoliză care explică icterele hemolitice cîştigate în cursul unei hepatite cronice. Noi am studiat variaţiile hematocritului şi ale vitezei de sedimentare a eritrocitelor în evoluţia icterelor epidemice şi am constatat că între valorile mari ale hematocritului eritrocitar şi numărul eritrocitelor există o discordanţă pe care am considerat-o ca fiind datorită volumului mare al eritocitelor.

Pentru a verifica aceste date am folosit o metodă indirectă de evaluare a volumului eritrocitar. Am recoltat sînge făcut incoagulabil şi i-am adăugat o cantitate fixă dintr-o soluţie NaCl $1^0/_{00}$ la o parte şi 10 % la altă parte din cantitatea recoltată. Am determinat hematocritul în sîngele total, în sîngele cu NaCl $1^0/_{00}$ şi în cel cu NaCl 10 %.

În şase cazuri de hepatită epidemică şi la doi martori am constatat variaţii volumetrice foarte mari ale hematocritului sîngelui tratat cu soluţie hipotonică, faţă de hematocritul sîngelui tratat cu soluţie hipertonică. Am obţinut astfel variaţii volumetrice între 14 şi 25 de diviziuni (sutimi) de hematocrit. La omul sănătos, variaţiile sînt între 3 şi 6 diviziuni. Se remarcă de asemenea că între hematocritul sîngelui simplu şi cel al sîngelui pus în soluţie hipotonică nu există decît o mică diferenţă în cazul unui bolnav hepatic. În schimb, diferenţele sînt foarte mari (20—25 %) între sîngele simplu şi cel pus în prezenţa unei soluţii hipertonice de sare.

Din aceste constatări am tras concluzia că eritrocitele au, în hepatite, un volum mare care explică disproporţia dintre numărul eritrocitar şi cifrele hematocritului. Volumul mare al globulului roşu din hepatite poate fi considerat tot ca un semn al dezechilibrului hidroelectrolitic la bolnavul hepatic. Cercetările lui Dultin (19), precum şi ale lui Iagnov au demonstrat că în hepatita epidemică apare o mărire a suprafeţei eritrocitare : macroplanie. Alături de macrocitemie acest semn a fost socotit ca test al insuficienţei hepatice. În urma datelor noastre citate mai sus, îl socotim un semn rezultat din dezechilibrul lichidian şi cel osmotic al mediului intern, întîlnit în hepatite. Aceste rezultate, asociate cu cifrele punctului crioscopic, cu cifrele viscozităţii şi ale lichidului extracelular (vezi capitolul „Apa şi ficatul"), ne permit să susţinem că celulele ţesuturilor în genere şi eritrocitele în special suferă modificări volumetrice

Scanned with OKEN Scanner

în funcție de faza lichidiană și osmotică în care se află bolnavul hepatic. Modificările volumului globular, modificările în compoziția plasmei și alterările membranei celulare duc la o modificare a rezistenței globulare care accentuează, în cursul icterelor prelungite, bilirubinemia indirectă, mărturie a unei hemolize crescute. Dacă perturbările osmotice sînt mici, dacă procesul hepatic continuă să evolueze, asistăm la ictere al căror caracter hemolitic nu poate fi scos în evidență decît prin cercetarea rezistenței globulare cu ajutorul unei tehnici foarte sensibile.

În procesul hemolizei cîștigate a bolnavilor cu hepatită cronică evolutivă progresivă sau ondulantă, survin o serie de factori toxici endogeni ce alterează, atît membrana eritrocitară, cît și procesul eritroformator. Astfel, este cunoscută acțiunea toxică a indolului asupra eritrocitelor. Pe un număr de 30 de cazuri de hepatite cronice reziduale, noi am cercetat, în urină, indicanul, reacția xantoproteică pentru compuși aromatici și porfirinele. Aceste cercetări au plecat de la observația clinică a bolnavilor hepatici al căror sindrom, zis de mică insuficiență hepatică, recunoaște în el o serie de semne de intoxicație intestinală. De aceea, cercetînd eliminarea compușilor aromatici în urina acestor bolnavi, am constatat totdeauna valori mari pentru indican și reacția xantoproteică și numai urme slabe de porfirine. Efortul fizic a mărit totdeauna intensitatea reacțiilor. Sindromul toxic endogen-intestinal este accentuat de dieta hiperproteică. El mărește, în caz de hepatită cronică, tendința la hemoliză, favorizînd modificări ale suprafeței eritrocitare mai întîi, sferocitoză, și apoi de volum, liză. Trebuie să adăugăm și excesul de lizolecitină splenică datorit scăderii acțiunii ficatului de catabolizare a ei și alterările în echilibrul lipido-proteic general, care contribuie la procesul de hemoliză. Excesul de substanțe intestinale, delizolecitină splenică și deficitul în principiul antianemic duc la apariția unei anemii macrocitare cu tendință aplastică.

Conrad Maier (143) descrie în icterele epidemice o componentă hemolitică rezultată din scăderea rezistenței osmotice a eritrocitului. Noi am arătat care sînt variațiile osmotice plasmatice în evoluția unei hepatite epidemice. Se pare însă că pe lîngă dezechilibrul osmotic plasmatic, intervin, în hepatitele epidemice, splenomegalia, hiperfuncția sistemului reticulo-histiocitar și poate virusul însuși. Din acest punct de vedere nu trebuie uitate diferitele pneumonii virotice care se însoțesc de o tendință accentuată la hemoliză determinată, atît de acțiunea virusului, cît și de dezechilibrul osmotic plasmatic.

Scanned with OKEN Scanner

În pneumonii se nasc de asemenea oscilații osmotice sanguine. Aceste oscilații osmotice, adăugîndu-se la acțiunea hemolitică a virusului însuși, completează factorii de hemoliză ai pneumoniei. Întrebuințarea sulfonamidelor accentuează hemoliza. Prezența aglutininelor reci poate explica hemoliza la pneumonici. În felul acesta am ajuns să îmbinăm cele două elemente: hemoliza prin tulburare osmotică plasmatică și hemoliza imunologică. S-ar putea spune că imunohemolizinele pregătesc membrana eritrocitară la transformările electrolitice, adică la hemoliza osmotică. Cu alte cuvinte, tulburarea osmotică a mediului intern completează acțiunea unui toxic exo- sau endogen, determinînd spargeri ale hematiilor, ale căror fragmente proteice pot funcționa ca antigene. Și astfel, organismul va produce în timp o mare cantitate de anticorpi (autoanticorpi globulari) care, fixîndu-se pe membrana eritrocitară, ar face-o foarte sensibilă la lovirile mecanice și ca atare apare o hemoliză exagerată. Astfel, procesul imunologic poate fi completat de acțiunea litică a tulburărilor osmotice plasmatice, iar acestea la rîndul lor pot să favorizeze dezvoltarea de autoanticorpi globulari. Și în hemoliza imunologică, componența osmotică are un rol important, tot așa cum hemoliza osmotică dezvoltă procesul imunologic. Variațiile osmotice ale plasmei, adică trecerile bruște, de la hipertonie la hipotonie, realizate prin administrările intravenoase de medicamente sînt nocive globulelor roșii, ca și vieții celulare în general. De aceea, orice substanță administrată pe cale intravenoasă va trebui să fie injectată într-o soluție izotonică.

Hemoliza exagerată din intoxicația profesională cu plumb este efectul unui dezechilibru osmotic plasmatic rezultat din imposibilitatea sintezei hemoglobinei.

În carențele proteice, în dezechilibrul dintre proteine și lipide, cît și în alimentația uniformă cu făinoase, în tulburările intestinale, invadarea organismului cu produși toxici ai metabolismului viciat și steatoza hepatică sînt factorii care produc alterarea membranei celulare făcînd-o aptă la modificări osmotice. La toate aceste elemente se adaugă tulburarea osmotică sanguină, aducînd astfel un element de hemoliză care accentuează anemia prin deficit plastic, prin deficit în factorul antianemic și prin lipsa de resorbție a fierului la nivelul mucoasei intestinale.

Din anumite puncte de vedere, factorii patogeni care intervin în anemia carențială se întîlnesc și în anemia rezecaților gastrici, dar mai ales a bolnavilor hepatici. Din acest motiv, cel mai adesea avem o anemie macrocitară. Prin alterările

Scanned with OKEN Scanner

membranei eritrocitare, probabil în urma unei lipse de colesterol, se explică sensibilitatea excesivă la saponină şi la acizii biliari a eritrocitelor din anemia pernicioasă, în care apare urobilinurie marcată, bilirubinemie crescută (cu reacţie indirectă) şi reticulocitoză crescută. Aceste semne se găsesc prezente îndeosebi în acele forme de anemie pernicioasă în care rezistenţa osmotică a eritrocitelor este scăzută. Tendinţa la hemoliză a hematiilor din anemia pernicioasă este favorizată de deosebita sensibilitate a eritrocitelor rezultată dintr-o calitate inferioară, din acţiunea splinei supraactive şi a ficatului suprasolicitat.

Datele acestui capitol sînt menite să arate legătura dintre modificările osmotice ale lichidelor organismului şi schimburile capilare pe de o parte, iar pe de altă parte, raportul lor cu viaţa celulară.

TULBURĂRILE PERMEABILITĂŢII CELULARE

Atîta vreme cît structura membranei celulare este intactă, două elemente stăpînesc schimburile dintre lichidul interstiţial şi cel celular : difuziunea şi osmoza.

Dacă membrana celulară îşi păstrează fina membrană lipoidică ce o înconjoară, substanţele pătrund cu atît mai uşor în celulă, cu cît sînt mai solubile în lipoizi.

În schimburile membranei celulare, un rol deosebit îi revine tensiunii superficiale.

Schimburile prin membrana celulară sînt în funcţie de raportul dintre Na^+ şi K^+, pe de o parte, şi dintre K^+ şi Ca^{++}, pe de altă parte. În cazul cînd potasiul este în exces, membrana celulară devine laxă, schimburile se fac uşor, şi Na^+ pătrunde în celulă în timp ce K^+ iese. Ionii de calciu dimpotrivă, îndesesc porii membranei celulare.

Toate elementele citate mai sus, cu caracter mai mult mecanic, cît şi schimburile de membrană prin echilibrul Donnan nu pot explica păstrarea diferenţelor osmotice dintre interstiţii şi celule. Se pare că pentru aceasta intervine activitatea celulară, dînd naştere la ceea ce se numeşte „permeabilitate diriiată". Sub această denumire, Grosse-Brockhoff înţelege „capacitatea celulară de a regla în mod specific intrarea şi ieşirea substanţelor hrănitoare şi de catabolism". Această nouă noţiune arată că interpretarea schimburilor dintre celulă şi mediul înconjurător numai pe baza legilor fizice este o mare greşeală.

Scanned with OKEN Scanner

Trebuie subliniat de asemenea că permeabilitatea celulară poate fi alterată primitiv sau secundar. Pentru a înțelege acest lucru, nu avem decît a aminti că celulele parenchimatoase sînt legate de mediul intern printr-un sistem tricameral realizat prin prezența a două membrane, capilară și celulară. Substanțele nutritive parcurg un drum de la capilare prin interstiții spre celule, iar substanțele de ardere parcurg un drum invers din celulă, prin interstiții, spre sînge. Am subliniat existența acestui sistem tricameral pentru a se putea înțelege că alterările permeabilității dirijate celulare pot fi consecința tulburărilor în permeabilitatea capilară sau consecința leziunilor celulare sau ale degradării interstițiului.

Orice tulburare în permeabilitatea celulară aduce după sine o ștergere a diferențelor electrolitice dintre lichidul celular și cel extracelular, o nivelare osmotică între cele două lichide și o ștergere a diferențelor de potențial electric ce există în mod normal între celulă și interstiții. Această alterare profundă a permeabilității dirijate reprezintă un stadiu avansat al dezechilibrului hidro-electrolitic, care, din punct de vedere anatomic, este sinonim cu necroza celulară. Înaintea instalării acestor leziuni ireversibile tardive există alterări în funcția celulară care se repercutează asupra permeabilității dirijate a acesteia. Primele aspecte ale alterării permeabilității dirijate le reprezintă ieșirea potasiului din celulă și pătrunderea sodiului în locul lui. Acest fenomen al schimbului ionic îl întîlnim în procesele inflamatoare, în oboseală, cînd se constată o scădere continuă a raportului K/Na în țesuturi. Perturbările permeabilității dirijate a celulei se manifestă nu numai prin scăderea raportului K/Na, dar și printr-o tendință marcată de a reține sodiul în țesuturi și printr-o eliminare scăzută de sare prin urină. Aceste tulburări explică retenția tisulară hidroelectrolitică din procesele inflamatoare și prezența crizei urinare la instalarea convalescenței. Datorită modificărilor patologice ale permeabilității dirijate se nasc perturbări osmotice lichidiene și, așa cum am arătat la hemoliză, volumul celular se mărește, luînd aspectul cunoscut sub numele de „intumescență tulbure". Pentru ca să apară acest fenomen sînt necesare alterări în structura proteică a membranei celulare. Scheletul proteic al membranei celulare este format din lanțuri peptidice de acizi aminați a căror orientare este hotărîtă de anumite forțe de coeziune, numite valențe principale. În afara acestor forțe principale, există valențe așa-zise sècundare, de intensitate mai slabă, dar care permit o regrupare a valențelor principale în compuși

Scanned with OKEN Scanner

moleculari cunoscuți sub numele de micelii. Cum miceliile sînt formațiuni submicroscopice, sînt necesare milioane de micelii pentru formarea celulelor.

Aceste noțiuni ne permit să înțelegem bogăția în proteine a celulelor si să demonstrăm că procesul de intumescență sau de tumefacție este un atribut al oricărei proteine. Grosse-Brockhoff (5) definește intumescența ca fiind rezultatul unui amestec de substanțe polimere (albumine) cu o substanță cu structura moleculară simplă (apa). Ori de cîte ori lanțurile liniare ale miceliilor albuminice sînt mai puțin paralele, pătrunderea apei este ușurată și ca atare apare o tumefacție. O orientare perfectă a lanțurilor albuminice este însoțită de o puternică acțiune a forțelor de coeziune intermicelară, care stăvilește pătrunderea apei și deci oprește tumefierea celulară. În cazul unei perturbări osmotice plasmatice, apa va pătrunde cu ușurință mai ales în locurile unde forțele de coeziune intermicelare sînt mai mici. Acest fenomen este întîlnit în special în interstițiu și în spațiile intercelulare. Așadar, în cazul unei perturbări osmotice sanguine tradusă printr-o excesivă trecere de lichid din vase în interstiții, va apărea un *edem intermicelar* al spațiului pericelular al interstițiului. Acestei etape de edem intermicelar interstițial îi urmează o pătrundere a apei între miceliile membranei celulare, luînd naștere astfel începutul tumefierii celulei.

După stadiul de edem intermicelar apare o nouă etapă de pătrundere a apei, de data aceasta în interiorul miceliului, cunoscută sub numele de *edem intramicelar*. Această gradare a diferitelor forme de edem trebuie încadrată și clinic. Edemul clinic este acel edem intercelular rezultat din dezechilibrul osmotic plasmatic (carență, insuficiență cardiacă, nefroză etc.), ca în edemele apoase, sau dintr-o hiperpermeabilitate capilară (edeme inflamatoare, edeme bogate în proteine). Această formă de edeme îngreunează difuziunea gazoasă prin distanțarea sîngelui de membrana celulară. Lipsa de oxigenare determină perturbări în coeziunea fasciculelor albuminoase ale membranei celulare și dă naștere edemului intermicelar, căruia, după un timp, îi urmează edemul intramicelar. În acest stadiu, schimburile hidroelectrolitice sînt alterate și se instalează o *tumefiere celulară* urmată curînd de necroză. Aceasta este o formă de *edem celular* consecutivă tulburării osmotice sanguine sau permeabilității capilare.

O altă formă gravă de tumefacție celulară consecutivă alterării osmotice sanguine este aceea produsă în cazurile intoxicației cu apă. În cazul întrebuințării diferitelor toxice microbiene sau chimice se pot produce chiar alterări directe ale membranei celulare.

Scanned with OKEN Scanner

Alterările proteice ale membranei permit pătrunderea apei în spațiile intermicelare, căci forța de coeziune dintre micelii a diminuat. Datorită acestui fapt, permeabilitatea selectivă a membranei celulare începe să se micşoreze şi o dată cu ea să scadă şi raportul K/Na prin ieşirea potasiului din celulă şi prin pătrunderea sodiului în spațiul intracelular. Aceste perturbări ionice celulare îşi repercutează acțiunea asupra volumului lichidului extracelular, difuziunea este din ce în ce mai greoaie, încît, o dată cu hiperpermeabilizarea capilară, apare şi un dezechilibru osmotic. Alteori sînt interesate concomitent toate încăperile sistemului tricameral, în care caz, cele două tipuri de edem nu se mai succed, ci apar de la început, atît edemul intermicelar, cît şi cel intramicelar. Asemenea procese se întîlnesc în cirozele avansate, în care alterarea proteică este strîns legată de alterarea lipidică, minerală şi conjunctivă. În acest fel, se nasc toate elementele necesare apariției unui edem interstițial asociat cu un proces de tumefacție celulară. Ciroza decompensată sau în curs de decompensare este asociată cu o hiperpermeabilizare capilară, aşa cum am arătat şi noi, şi cu una celulară, lucru ce a fost dovedit de o serie de autori care au făcut din măsurarea volumului şi suprafeței hematiei, teste de insuficiență hepatică. În realitate, asistăm la o macroplanie eritrocitară sau la o mărire de volum a hematiei, ca o consecință a edemului intracelular şi o dată cu el a intumescenței celulare. Aceleaşi procese pot fi întîlnite în stadiile avansate ale carențelor proteice, în cazurile de carențe la bolnavii rezecați gastrici, la pelagroşi, în sfîrşit, la cei cu sindrom de alterare enzimatică (Sjögren) sau în „miocardita seroasă" (4) diferică.

Subliniind aceste date privitoare la schimburile celulare şi mai ales la permeabilitatea dirijată a celulei, am căutat să arătăm în realitate complexitatea acestei probleme, cît şi modul în care se influențează reciproc procesele patologice pornite, fie de la masa sanguină, fie de la celulă. Sîngele, interstițiul şi celula sînt trei elemente ale căror funcțiuni sînt solidare şi alterarea oricăreia dintre ele aduce după sine, mai întîi, perturbări funcționale şi apoi leziuni anatomice ale celorlalte două elemente ale sistemului zis tricameral. Este adevărat că, în practica clinică, această unitate este adesea neglijată, însă într-o terapeutică corectă, unitatea aceasta va trebui să fie luată în considerare, pentru că ea pune problemele de echilibru hidro-mineral, de echilibru enzimatic, de echilibru metabolic, de echilibru vitaminic etc

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al VIII-lea

INTERSTIȚIUL

Nu se poate concepe un studiu al funcțiilor capilare și al schimburilor hidrice, fără să se acorde o importanță deosebită țesutului mezenchimal cuprins între peretele capilar și membrana celulelor parenchimatoase. Cu toate acestea, mult timp, țesutul conjunctiv nu a fost considerat decît ca fiind necesar umplerii spațiilor goale dintre organe. Au apărut însă lucrările lui Metcinikov, Aschoff, Schade, Pferffi, Maksimov, von Möllendorf, Eppinger care au adus țesutul interstițial în atenția lumii medicale.

Treptat s-a descoperit proprietatea de fagocitoză, a celulelor mezenchimale, legătura între celulele fixe ale conjunctivului și cele libere ale sîngelui, rolul țesutului conjunctiv în inflamații și în procesele de imunitate. În fine, în ultimul timp s-a acordat o deosebită atenție legăturii între echilibrul hidro-electrolitic al organismului și compoziția ionică a țesutului interstițial. Rinichiul însuși, prin originea sa embriologică și structura sa, este un organ mezenchimal, încît întreaga dinamică lichidiană se execută pînă la urmă prin intervenția țesutului conjunctiv.

Se știe că organismul normal are la dispoziția sa un surplus de apă și de electroliți, surplus variabil cu vîrsta și cu constituția individuală. Administrarea unei cantități mari de apă și NaCl poate mări acest exces hidroelectrolitic, pe care intervenția promptă a diferitelor organe de eliminare îl aduce la valoarea inițială.

Sediul retenției hidrosaline, fie că este vorba de formarea de edeme sau numai de un anumit tip de obezitate, se află în spațiile intercelulare ale țesutului conjunctiv, în care caz sînt

invadate în special spațiile conjunctive din corionul cutanat, cît și cavitățile : pleurale, pericardică, peritoneală. Această imbibiție a substanțelor interstițiale presupune o modificare a structurii chimice și fizice, datorită căreia ritmul și intensitatea schimburilor lichidiene sînt alterate. Apare o creștere a puterii de imbibiție tisulară urmată de stagnarea lichidului în spațiile interstițiale. Mezenchimul nu lipsește nici în procesele de resorbție hidrică. Într-adevăr, apa ajunsă în intestin este resorbită de mezenchimul de la baza celulelor intestinale. Țesutul conjunctiv al intestinului și țesutul conjunctiv în genere cuprinde mici fisuri ce formează originea vaselor limfatice și sanguine. Celulele conjunctive, histiocite sau plasmocite, sînt răspîndite în magma amorfă interstițială ce ocupă ochiurile formate de rețelele reticulului de fibre colagene. Celulele și magma conjunctivă au rol activ în transportul hidric de la vase spre celule și din celule spre vase. În mezenchim trec lichidele din capilar spre celulele conjunctive sau spre spațiile interfibrilare și de aici spre spațiile intercelulare și celulare. Cea mai bogată circulație lichidiană interstițială se face pe calea spațiilor interfibrilare care fac legătura între circulația sanguină și spațiul celular. De aceea, în cazul retenției hidrice, spațiile intercelulare sînt lărgite și pline de lichid.

A. SUBSTANȚA FUNDAMENTALĂ

În procesele necesare menținerii echilibrului hidroelectrolitic, substanța fundamentală joacă un rol esențial (23).

Pentru o mai bună înțelegere a acestor procese este necesar să reamintim cîteva date despre structura chimică a substanței fundamentale.

Elementele ce constituie magma conjunctivă sînt mucopolizaharidele și proteinele, pe prim plan fiind acizii hialuronic și condroitinsulfuric. Condroitinsulfații sînt reprezentați de trei mucopolizaharide distribuite diferit după organe. Astfel, s-a descris un compus A, întîlnit în cantitate mai mare în substanța hialină, un compus B, ce se găsește în conjunctivul dermului, și un compus C, în peretele vascular și în tendoane.

Răspîndirea neuniformă a celor trei compuși în țesuturi cu consistență diferită arată că participarea chimică în concentrație mai mare sau mai mică a unora din mucopolizaharide imprimă țesutului conjunctiv anumite caractere în raport cu funcția organului respectiv. Variabilitatea în ceea ce privește

Scanned with OKEN Scanner

consistența, viscozitatea diferitelor organe conjunctive depinde deci de conținutul diferit în mucopolizaharide și, ca urmare a acestui fapt, de un conținut hidric diferit.

Gradul de imbibiție sau de uscare a substanței fundamentale este în funcție de viscozitatea acestei substanțe, iar această proprietate este dictată de gradul de polimerizare a mucopolizaharidelor. Depolimerizarea mucopolizaharidelor scade viscozitatea substanței fundamentale, pe cînd o polimerizare crescută se însoțește de o creștere a viscozității.

Starea de polimerizare poate fi pusă în evidență cu ușurință prin diverși coloranți. Astfel, albastrul de toluidină colorează metacromatic esterii sulfați — condroitinsulfații.

În cazul unei depolimerizări excesive a substanței fundamentale cu scăderea viscozității ei, se produce pierderea colorabilității față de albastrul de toluidină. În schimb, substanța fundamentală poate fixa electiv albastrul vital Evans. Afinitatea mare a mucopolizaharidelor depolimerizate din substanța fundamentală pentru coloranții vitali (albastru Evans, albastru de tripan, roșu de Congo) stă de altfel la baza probelor de dermodifuzibilitate, dintre care amintim proba Kawetzki cu albastru de tripan. Datorită afinității mari a țesutului conjunctiv cu viscozitate mică pentru coloranții vitali, folosirea acestora pentru măsurarea masei de sînge circulant dă rezultate eronate. Capilarele hiperpermeabilizate lasă să treacă cu ușurință o parte din coloranți ce se fixează pe interstiții (17, 18, 19, 20).

Folosind (10 și 11) în 1948—1949 roșu de Congo, la bolnavi de hepatită epidemică, am constatat, după 4 minute de la injectarea intravenoasă, că serul sanguin nu a mai prezentat nici o urmă de colorant. În schimb, după 2 zile, culoarea tegumentului a luat o nuanță roșie. Bolnavul respectiv, în vîrstă de 21 de ani, prezenta o hiperpermeabilitate capilară controlată prin proba Landis și un spațiu extracelular mai mare.

Uneori, mucopolizaharidele dau naștere unor compuși acizi, pe care îi putem pune în evidență prin tehnica lui Hotchkiss-MacManus.

Constituția substanței fundamentale și gradul de polimerizare a mucopolizaharidelor ar fi dependente de activitatea fibroblastelor. Acestor celule li se atribuie și rolul de a secreta enzime poli- sau depolimerizante (21).

În mod normal, conținutul hidric al organismului este condiționat de plasticitatea substanței fundamentale. Cu cît un individ e mai în vîrstă, cu atît polimerizarea substanței fundamentale este mai accentuată, viscozitatea mai mare,

Scanned with OKEN Scanner

conținutul în apă mai mic. Substanța fundamentală are aspectul de gel. Dacă însă viscozitatea conjunctivului scade prin depolimerizare, substanța fundamentală tinde spre starea de sol. Gradul de viscozitate influențează și mișcările fibroblastice. În cazul unor modificări extreme, fie că este vorba de o polimerizare sau de o depolimerizare exagerată, mișcările celulelor încetează. Celulele conjunctive nu se pot mișca decît cu greutate într-o substanță fundamentală foarte vîscoasă și aproape de loc, într-una extrem de fluidă.

Gradul de viscozitate și ca atare gradul de imbibiție hidrică a substanței fundamentale sînt subdependente de două grupe de factori și anume : factori care măresc depolimerizarea sau factori care o scad.

Factorii polimerizanți și depolimerizanți. Schimburile capilare sînt în mare măsură influențate de starea de depolimerizare a mucopolizaharidelor țesutului interstițial. Aceasta depinde de concentrația în enzime specifice (depolimeraze specifice), de gradul de oxigenare al interstițiului și îndeosebi de pH și concentrația ionică.

Cum legăturile dintre polizaharidele mucoide se fac între albuminele bazice și acidul condroitin sulfuric și hialuronic, un exces de ioni bazici poate mări procesul de polimerizare. Variațiile pH-ului fiind urmate de tulburări în repartiția hidroelectrolitică, vor avea drept consecință modificări ale viscozității și deci ale permeabilității capilare.

Un rol important în plasticitatea interstițiului îl joacă factorii oxidanți. Acidul ascorbic, ca și glutationul, prin procesele de oxidare sau reducere, ia parte la stabilirea gradului de polimerizare al substanței fundamentale.

Chiar și variațiile de pH postinflamatoare sînt consecința unei modificări a cantității de acid ascorbic și glutation tisular. În sprijinul acestor date vin și cercetările noastre făcute pe 20 de bolnavi de hepatită epidemică la care s-a determinat încărcarea tisulară în vitamină C. În toate cazurile a apărut un deficit de vitamină C, cu atît mai pronunțat, cu cît afecțiunea evolua sub o formă mai gravă. Deficitul de vitamină C se prelungește mult timp în convalescență cu toată administrarea masivă de vitamină C. Dacă asociem aceste date la cifrele obținute prin proba Landis, care indică o creștere a permeabilității capilare în hepatita epidemică, putem admite că în alterarea substanței fundamentale intervine o hipoxie rezultată din lipsa acidului ascorbic, accentuată și de prezența unui edem interstițial subclinic (12, 13, 13').

Scanned with OKEN Scanner

O altă dovadă a existenței unei relații strînse între concentrația acidului ascorbic tisular și menținerea unei constituții normale a substanței fundamentale o formează unele date de laborator obținute la bolnavii hepatici. Ca și în celelalte afecțiuni ale țesutului conjunctiv am observat la acești bolnavi o mucoproteinurie masivă, pe care am pus-o în evidență prin reacția Donnaggio. La un număr de zece bolnavi hepatici, reacția Donn ggio (2) a fost găsită pozitivă și orice efort minim a accentuat-o simțitor.

Deci, aceste trei semne întîlnite de noi, și anume, diminuarea acidului ascorbic tisular, hiperpermeabilizarea capilară și mucoproteinuria, indică o alterare a țesutului conjunctiv peritelial. Acestor modificări le corespunde o creștere a spațiului lichidian extracelular care, în cercetările efectuate de noi pe 33 de cazuri, a atins valorile maxime de 46,3%, indicînd o rupere a echilibrului hidric, determinată de alterarea țesutului interstițial, a cărei hidrofilie crește în urma hipoxiei și a tendinței la acidoză.

La alterarea mucopolizaharidică contribuie, nu numai reducerea cantitativă a acidului ascorbic, ci și reducerea unui alt important transportor de hidrogen și anume glutationul.

Glutationul este un tripeptid răspîndit în toate celulele, în special în ficat. În constituția lui intră acidul glutamic, cisteina și glicocolul. Prin grupa — SH (tiol) liberă a moleculei de cisteină, glutationul funcționează ca un sistem oxido-reductor reversibil.

Reacția de oxido-reducere ar fi :

$$2\ R - SH \underset{+\ H_2}{\overset{-\ H_2}{\rightleftharpoons}} R - S - S - R$$

Glutation redus Glutation oxidat

Trecerea de la forma redusă la cea oxidată se face continuu la nivelul țesuturilor. Prin acest mecanism, glutationul ia parte la arderea glucidelor, a proteinelor și a acizilor grași nesaturați. El este un activator al enzimelor cu sulf și al enzimelor proteolitice ; lipsa lui ar determina inactivarea unor enzime cu rol deosebit în metabolismul proteic și prin aceasta ar favoriza un dezechilibru glucido-lipidic. Prin activarea acelorași enzime (bogate în sulf), glutationul exercită o acțiune lipotropă, activînd și medicația lipotropă (metionină, colină). El are un efect antitoxic celular general datorită unirii sulfului de grupul cianic, cu producerea unor compuși de tipul tiocianat, rodanat. După cum am arătat în altă lucrare, rodanii au fost

Scanned with OKEN Scanner

găsiți crescuți în reumatismul cu evoluție recentă și scăzuți în reumatismul cronic, alternanțe determinate de mobilizarea sulfului din cartilagii. Noi am întîlnit numai în insuficiența gravă hepatică cifre foarte scăzute ale rodanemiei.

Cercetînd glutationul total, oxidat și redus, la bolnavii cu hepatite cronice și ciroze, am constatat, într-un număr de 20 de cazuri, următoarele : a) o reducere a glutationului total, b) o scădere a glutationului redus în medie în jurul a 30—32 mg% ml de sînge (normal ajunge pînă la 50 mg%) și c) o creștere ușoară a glutationului oxidat, 9 mg% ml de sînge (normal 5—7 mg%). Cunoscut fiind rolul glutationului în oxidările celulare, în arderile glucido-lipido-protidice și, îndeosebi, în echilibrul protido-glucid, o scădere a glutationului redus (care este forma sa activă datorită grupului său —SH) și o creștere a celui oxidat —S—S— arată, pe de o parte o hipoxie, pe de alta, o carență proteică și o deficiență de grupări —SH active. Mucoproteinuria, hiperpermeabilizarea capilară, scăderea acidului ascorbic tisular sînt elementele care împreună cu scăderea glutationului redus marchează un dezechilibru chimic în substanța fundamentală și, ca o consecință a lui, o alterare a circulației hidrice în sistemul tricameral al organismului (vase-interstițiu-celulă).

De altfel, acest dezechilibru volumetric este evident la bolnavul hepatic, care are o masă circulantă scăzută, un spațiu extracelular mare și adesea o umflare celulară, umflare condiționată de alterările conjunctivului și ale raportului lipido-proteic al membranei celulare.

Observațiile noastre atît clinice, cît și de laborator, ne conduc spre ipoteza următoarei înlănțuiri de fapte : virusul ca orice agent inflamator mărește consumul tisular de acid ascorbic și glutation. Scăderea acestor cumpuși oxido-reductori aduce după sine perturbări în plasticitatea substanței fundamentale, în activitatea enzimelor depolimerizante. Presiunea intertisulară scade, favorizînd o trecere mai abundentă de lichid capilar în interstiții, îngreunînd și mai mult oxigenarea celulelor. Ca o consecință a acestei prime faze, apare o a doua, căreia îi corespunde o adevărată hiperpermeabilizare capilară cu migrare de proteine spre interstiții, cu creșterea edemului interstițial, iar clinic, cu mucoproteinurie. Schematizînd aceste înlănțuiri patogenice ajungem la etapele din figura 31.

Privind în felul acesta lucrurile, ajungem la concluzia că un tratament adecvat al hepatitei cronice va trebui să restabilească echilibrul chimic al substanței fundamentale. Intro-

Scanned with OKEN Scanner

ducerea cortizonului și a ACTH-ului în terapeutica hepaticilor pare a fi deci îndreptățită.

Într-un studiu histochimic al cirozelor am găsit alterările mucopolizaharidelor mergînd pînă la formarea de amiloid.

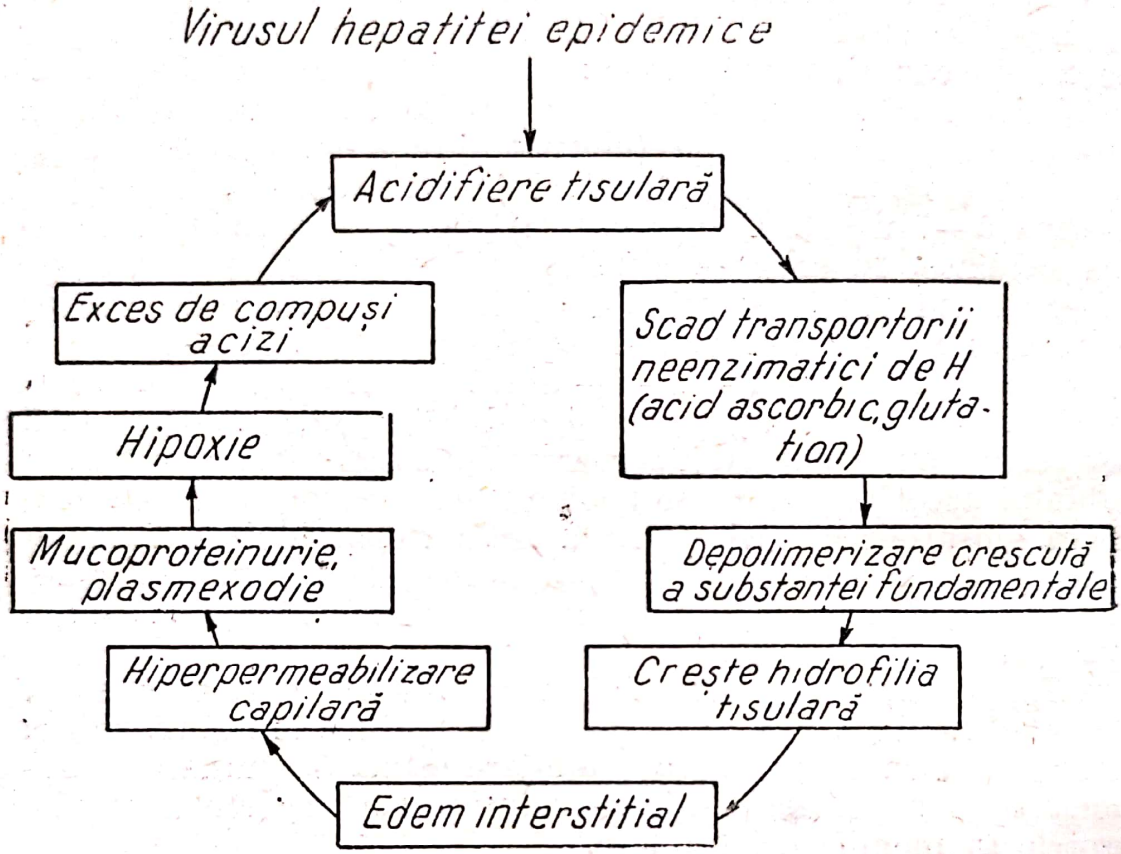


Fig. 31. — Schema înlănțuirii factorilor patogeni ai hepatitei virotice (privind modificările capilaro-interstițiale).

Coloratia Hotchkiss-Mac-Manus arată în aceste cazuri și o lezare a membranei bazale a capilarului glomerular (figura 32) sau a altor organe (inimă, splină etc) (13).

Aceste alterări mucopolizaharidice care se văd în microfotografiile din figurile 32 și 33 completează seria de examene (acid ascorbic, glutation redus scăzut, hiperpermeabilizare capilară, mucoproteinurie, lichid extracelular crescut) care arată o reținere hidrică tisulară la bolnavii hepatici. Datorită unei excesive hidrofilii tisulare, apar o serie de semne zise renale, dar în realitate extrarenale, la bolnavii hepatici, realizînd așa-numitul sindrom renal-extrarenal.

În afară de alterarea mucopolizaharidelor, scăderea acizilor aminați (α-aminoacizi) așa cum apare în parenchimul

hepatic al cirozelor (fig. 34) tulbură și mai mult echilibrul plasmatic și structura chimică a substanței fundamentale.

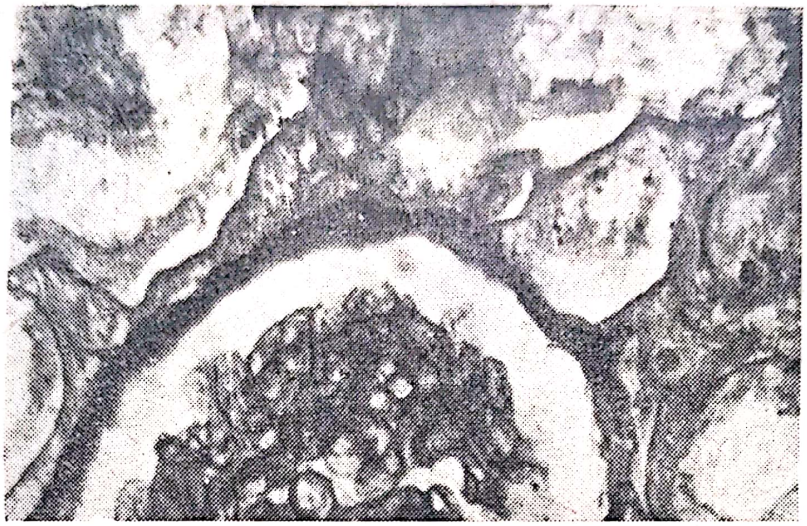


Fig. 32. — Mucopolizaharide depuse în benzi de grosime inegală la nivelul capsulei glomerulare, al anselor capilare și al membranelor bazale ale tubilor renali. Imersie. (*Coloraţie Hotchkiss Mc. Manus.*)

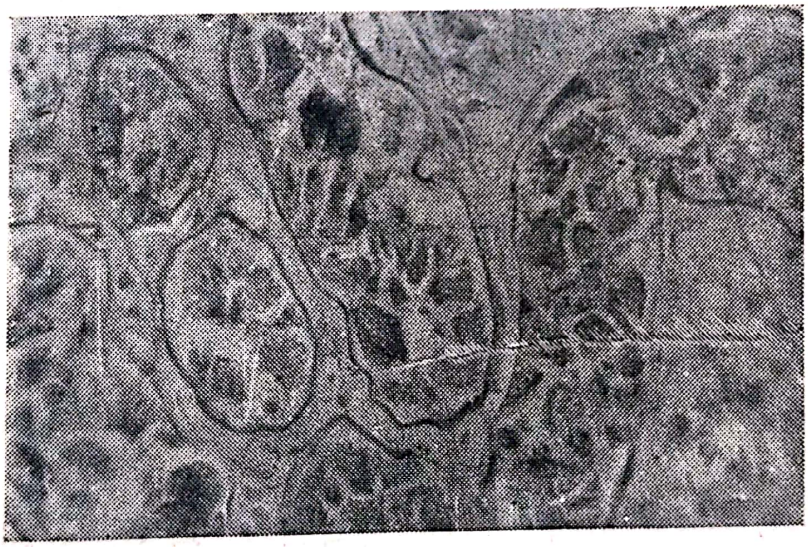


Fig. 33.— Depunerea de mucopolizaharide în citoplasma celulelor epiteliale descuamate și cu alterări degenerative granulare și la nivelul membranelor bazale care apar întrerupte. (*Coloraţie Hotchkiss-Mc. Manus.*)

Plecînd de la scăderea oxido-reductorilor tisulari, bolnavul hepatic trece într-o fază de alterare a mucopolizaharidelor

Scanned with OKEN Scanner

substanței fundamentale și a acizilor aminați mai importanți. Trecerea prin stadiul de amiloid, așa cum apare în figura 35, corespunde probabil unei forme preletale, ireversibile. Stadiul

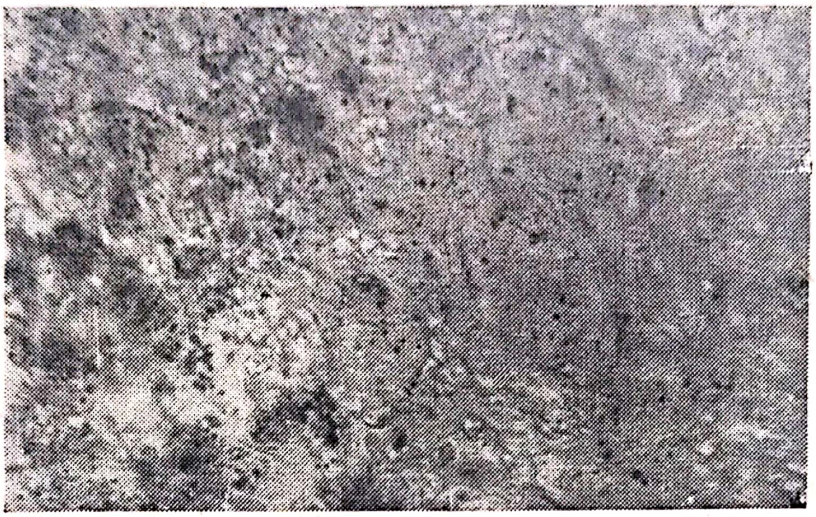


Fig. 34. — α-aminoacizi în celulele hepatice din vecinătatea unui spațiu Kiernan. Colorație cu ninhidrină (ob. 7, oc. 10).

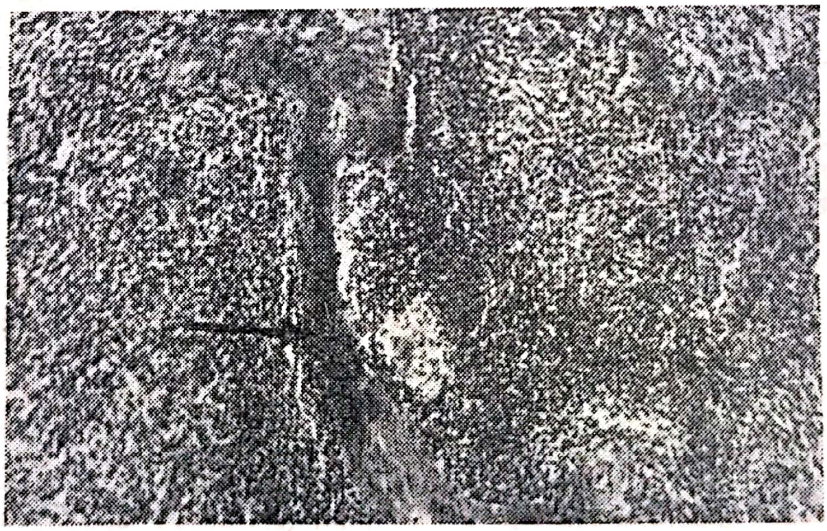


Fig. 35. — Depuneri de amiloid în grosimea peretelui vascular. Splina. Colorație pentru amiloid (ob. 3, oc. 10).

amiloidic ar corespunde fazei finale a transformărilor proceselor de edem interstițial (inflamație seroasă), care trec printr-o etapă fibrinoidă, mucoidă și apoi amiloidă.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultate interesante au fost obținute de noi și în boala chirurgicală, unde se observă, ca și în ciroze, un paralelism între consumul de acid ascorbic și fenomenele de hiperpermeabilizare capilară. Într-adevăr, permeabilitatea capilară și spațiul de rodan se accentuează progresiv spre convalescență, concomitent cu scăderea acidului ascorbic din țesuturi. Consumul tisular de vitamină C este foarte crescut în boala postoperatoare și orice complicații sau tendință la șoc îl accentuează și mai mult, concomitent cu creșterea plasmexodiei și alterarea substanței fundamentale (22).

Rössler (16) obține, în boala postoperatoare, o scădere nu numai a conținutului țesuturilor în acid ascorbic, ci și în glutation, oxidoreductor cu rol important în procesele de protecție hepatică.

Prezența, atît a grupei tiol, cît și a acidului glutamic în constituția glutationului îl face capabil să participe la sinteza acidului cisteinsulfinic, care formează o legătură între metabolismul sulfului, al proteinelor, glucidelor și lipidelor. Totodată, glutationul ia parte și la sinteza proteinelor, deoarece acidul glutamic printr-un proces de transaminare se poate transforma în acid α-cetoglutaric sau ajunge la acid aspartic. Într-un fel sau altul, prin peptidare, glutationul participă activ la sinteza proteică.

Cercetînd glutationul total, glutationul redus și oxidat în boala postoperatoate, pe un număr de cinci bolnavi, am constatat o scădere a glutationului total și redus. Boala chirurgicală se însoțește de un consum mare de oxido-reductori tisulari. Pe același lot de bolnavi, am cercetat puterea lactacidopexică a sîngelui și am găsit cifre normale (dozări făcute de P. Hulubei). Se remarcă deci, în boala operatoare, cinci fapte și anume: 1) o tendință la acidoză — puterea lactacidopexică a serului normală; 2) o scădere a oxido-reductorilor neenzimatici (glutation și acid ascorbic); 3) o hiperpermeabilizare capilară [cum am arătat în cîteva lucrări (17)]; 4) o creștere a spațiului extracelular (vezi apa la operați) și 5) o alterare a presiunii osmotice a plasmei (22).

Cunoscînd rolul glutationului, putem spune că la bolnavul operat al cărui consum proteic crește, scăderea glutationului poate fi urmată de o insuficiență în sinteza proteică cu deficit de transmetilare și de formare a metioninei. Aceste elemente lipsesc ficatul de factorii săi obișnuiți de protecție reprezentați prin proteine și metionină, la care se adaugă un exces lipidic rezultat din mobilizarea impusă de neoglucogeneză.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste fapte explică de ce în cursul bolii postoperatoare se poate descoperi o creştere de volum a ficatului, cu scăderea consistenţei sale, care corespunde histologic cu o steatoză hepatică, uneori latentă, alteori gravă.

Paralelismul dintre scăderea tisulară a acidului ascorbic şi a glutationului nu este întîmplător, fiind cunoscut că aceşti transportori neenzimatici de hidrogen au un rol important în polimerizarea substanţei fundamentale.

Scăderea acidului ascorbic tisular şi a glutationului a fost notată şi în cursul tratamentelor cu ACTH şi cortizon. Deci, ori de cîte ori solicitarea organismului este mai mare, ca în traumatisme, în intervenţii chirurgicale, infecţii, tratamente diverse, creşte consumul de glutation şi de acid ascorbic.

Am vorbit pînă acum de factorii care favorizează polimerizarea mucopolizaharidelor substanţei fundamentale. Organismul are la dispoziţie şi factori cu acţiune inversă. În această categorie intră enzimele cunoscute sub numele de factori de difuziune „spreading factors". Într-adevăr, hialuronidaza hidrolizează degradînd atît acidul hialuronic, cît şi pe cel condroitinsulfuric. Procesul de degradare a mucopolizaharidelor ar cuprinde două etape: în prima sînt desfăcute legăturile anhidrice urmate de scăderea viscozităţii substanţei fundamentale, iar în a doua, hidroliza atinge substanţe depolimerizate, ceea ce face să dispară orice viscozitate. Urmează apoi o hidroliză în di- şi monozaharide şi desfacerea acidului sulfuric din moleculă. Aceste etape de hidroliză necesită un sistem enzimatic bogat pentru a acţiona asupra fiecărui complex, enzimele completîndu-şi acţiunea una alteia.

Scăderea viscozităţii substanţei fundamentale favorizează schimburile prin peretele capilar datorită reducerii presiunii lichidului interstiţial, graţie unei difuziuni rapide lichidiene spre celule şi în celulă, trecere intracelulară înlesnită de scăderea tensiunii de suprafaţă a membranei celulare. Creşterea permeabilităţii capilare este pronunţată mai ales la nivelul capilarelor de calibru mic, iar modificarea viscozităţii substanţei fundamentale antrenează după ea o accentuare a porozităţii membranei celulare. Dar, dacă creşterea proceselor de difuziune este favorabilă schimburilor metabolice, în aceeaşi măsură poate fi ajutată şi extinderea proceselor septice. Substanţa fundamentală, prin structura ei, reprezintă în condiţii normale, atît un amortizor al variaţiilor de presiune osmotică, cît şi o barieră mecanică în calea difuziunii microbiene şi poate şi medicamentoase. Dar nu numai organismul uman posedă

Scanned with OKEN Scanner

hialuronidaze ; le au şi bacteriile, şi ele deschid calea unei invazii microbiene pe teritoriu întins. La acest fapt vine să se asocieze şi tendinţa spre acidoză în ţesuturile inflamate urmată de un aflux lichidian din spaţiile înconjurătoare.

Edemul inflamator şi cel de altă natură oferă condiţiile fizice optime pentru acţiunea hialuronidazelor, acţiune destul de limitată în mod normal.

Totuşi chiar şi în această situaţie, organismul are armele sale de apărare. Apar pe cîmpul de luptă antihialuronidazele care opresc depolimerizarea rapidă a substanţei fundamentale. Se pot recunoaşte autoantihialuronidaze şi antihialuronidaze bacteriene care blochează acţiunea hidrolitică a hialuronidazelor bacteriene.

Una dintre aceste antihialuronidaze e heparina, care micşorează afinitatea colagenului pentru apă şi electroliţi. În această însuşire îşi află explicaţia acţiunea antiexsudativă a heparinei cu diminuarea permeabilităţii capilare rezultată din scăderea viscozităţii substanţei fundamentale. În acelaşi timp, heparina împiedică procesul de degenerescenţă fibrinoidă prin blocarea proceselor de antigen-anticorp. Ea reuşeşte să reechilibreze schimburile între vase şi interstiţii şi dintre interstiţii şi celule.

În afara heparinei, chiar şi anticorpii din serul sanguin pot funcţiona ca antihialuronidaze, deoarece hialuronidazele fiind complexe albuminice funcţionează ca antigene care determină apariţia de anticorpi. În clinică, acţiunea hialuronidazelor a fost folosită pentru mărirea difuziunii medicamentelor. În special, a folosit de această proprietate reumatismul acut, pe cînd poliartrita cronică evolutivă a fost puţin influenţată.

Pornind de la aceste date, cît şi de la importanţa pe care o are glutationul în polimerizarea mucopolizaharidelor substanţei fundamentale şi prin aceasta asupra schimburilor de membrană, cît şi de la existenţa clinică a unor forme exsudative reumatismale, am studiat glutationul în boala reumatismală. Într-un studiu (12) făcut pe 61 de cazuri de reumatism, am dozat glutationul total, glutationul redus şi cel oxidat, ţinînd în acelaşi timp seama şi de capacitatea lactacidopexică a sîngelui respectiv, fiind cunoscut că în mediul alcalin, glutationul se oxidează. Dozările de glutation ne-au arătat, pentru omul normal, valori de glutation total de 50,5—70,6 mg%, iar de glutation redus de 35,6—50,2 mg% ml de sînge.

Scanned with OKEN Scanner

La bolnavii de reumatism studiați — 61 —, remarcăm următoarele fapte :

1) În formele algice, fără modificări articulare sau osoase, glutationul redus ca și cel total se găsesc în limitele normale. Uneori cifrele sînt mai mari decît la omul normal, ceea ce ne face să credem că există o mobilizare a acestui oxido-reductor din țesuturi spre sînge ;

2) În reumatismul cronic deformant, cifrele glutationului total și ale glutationului redus sînt foarte scăzute (în medie 32 mg% ml) ;

3) Din cele 61 de cazuri studiate reiese tendința la scădere a glutationului în artrozele deformante și în spondilozele degenerative ;

4) În reumatismul Bouillaud-Sokolski cu determinări cardiace, dar cu evoluție lentă, glutationul redus a fost găsit crescut pînă la 58,8 mg%, pe cînd cel total a fost de 66,6 mg% ;

5) O scădere pronunțată a glutationului, asemănătoare celei din poliartrita cronică evolutivă a fost găsită numai în cirozele hepatice decompensate și în insuficiențele cardiace cronice.

Variațiile cifrelor glutationului oxidat merg paralel cu variațiile glutationului redus. Cifrele normale sînt cuprinse între 7 și 9 mg% ml de sînge. Noi am găsit în reumatism valori totdeauna sub 7 și anume între 4 și 6 mg%. În formele de reumatism cronic am găsit cel mai adesea 4 mg glutation oxidat la % ml de sînge. O scădere asemănătoare a glutationului oxidat este întîlnită în ciroze. În reumatismul infecțios de focar, cantitatea de glutation oxidat este mai mare decît la omul sănătos. Dozînd simultan glutationul redus, cît și capacitatea lactacidopexică a sîngelui, am găsit totdeauna cifre normale, pentru capacitatea lactacidopexică, în afară de poliartrita cronică evolutivă unde valorile au fost la limitele inferioare ale normalului (2,5—3 g%).

Din datele de mai sus rezultă în primul rînd existența unei alterări a oxido-reductorilor și în speță a glutationului în cursul bolii reumatismale. Scăderea glutationului atrage după sine perturbări în metabolismul general și în metabolismul sulfului, cît și în activitatea enzimelor proteolitice. H. Rössler (16) găsește prin dozări de glutation în cartilajul articular o scădere accentuată a acestuia, concomitentă cu scăderea acidului ascorbic și a acidului condroitinsulfuric.

Scăderea unui oxido-reductor atît de important este probabil expresia unei hipoxii tisulare și a unei alterări concomi-

Scanned with OKEN Scanner

tente a țesutului conjunctiv. Deficitul de oxigenare și de transportori de hidrogen și ca atare lipsa de activare a enzimelor cu sulf produce un dezechilibru între glicogen, lipide și proteine. Datorită acestui dezechilibru, mucopolizaharidele substanței fundamentale suferă. Această suferință se traduce prin : *a*) mucoproteinurie și *b*) hiperpermeabilizarea membranelor.

a) Mucoproteinuria a fost studiată prin proba Donnaggio și a fost găsită de noi totdeauna pozitivă în reumatismele cronice, ea fiind expresia unui dezechilibru glucido-protidic (1);

b) lipsa de oxigenare celulară, deficitul de transportori de hidrogen, scăderea cifrelor de glutation oxidat, ca mărturie a economiei ce o face organismul din cauza nevoilor multiple de grupări tiol în acționarea unor procese strict necesare arderilor tisulare, sînt elemente care îngreunează difuziunea oxigenului din sînge și determină, prin aceasta, o creștere a permeabilității membranei capilare. Am arătat această creștere a permeabilității membranei capilare (6), cînd, injectînd roșu de Congo, în cazuri de reumatism, am obținut o fixare crescută de colorant, între 11,5 și 48,7%, ca dovadă a hiperpermeabilității capilare.

Determinările permeabilității capilare prin proba Landis ne-au confirmat, în poliartrita cronică evolutivă, creșterea porozității capilare. Pe un număr de zece cazuri, am găsit o filtrare maximă de 7 și o plasmexodie de 5,9. Cu cît cazul este mai vechi, mai avansat, cu atît permeabilitatea capilară este mai crescută, paralel cu creșterea fixării de roșu de Congo și cu scăderea glutationului sanguin. Prin aceste rezultate putem spune că boala reumatismală este o boală a întregului organism, o boală hipoxică așa cum ne arată :

1) scăderea, îndeosebi în formele cronice, a glutationului total;

2) scăderea glutationului redus și oxidat;

3) alterarea transportorilor de hidrogen și a procesului de oxido-reducere celulară aduce după sine o alterare mucopolizaharidică, care se traduce printr-o mucoproteinurie pozitivă în toate formele de reumatism;

4) hipoxia, scăderea cantității de transportori de oxigen și alterarea echilibrului protido-glucidic general sînt urmate de o hiperpermeabilizare capilară exteriorizată prin : *a*) tendință la edem, *b*) fixare crescută a roșului de Congo și *c*) creșterea lichidului filtrat prin peretele capilar și a proteinelor ce trec în interstiții;

5) oxido-reductorii și hiperpermeabilizarea capilară sînt cu atît mai interesați, cu cît boala este mai avansată și mai evolutivă;

Scanned with OKEN Scanner

6) scăderea accentuată a glutationului este semnul intoxicației cu compuși cianici (CNH) la bolnavii reumatismali.

Din studiul nostru se observă că în poliartrita cronică evolutivă apare o creștere a permeabilității capilare numai în formele exsudative sau în cele foarte avansate în care intervin și alți factori (anemie, leziuni hepatice, tratamente toxice etc.).

Însăși permeabilitatea articulară este diferită în reumatismul Bouillaud-Sokolski față de cea din poliartrita cronică evolutivă. Helmut Rössler, folosind tehnica preconizată de Curtis și Brunschwig de injectare a roșului de Congo 1% intraarticular și apoi de măsurare a timpului scurs pînă la apariția colorantului în urină, a găsit că timpul de eliminare urinară a colorantului este diferit în cele două afecțiuni. Într-adevăr, în vreme ce colorantul apare foarte repede în urina bolnavilor cu reumatism Bouillaud-Sokolski, el întîrzie mult în poliartrita cronică evolutivă. Numai formele exsudative ale poliartritei cronice evolutive au o hiperpermeabilizare a capsulei articulare, coincizînd cu hiperpermeabilizarea capilară pe care am subliniat-o mai sus. Toți acești factori ca : scăderea oxido-reductorilor umorali și tisulari, scăderea tiocianaților (rodanilor) sanguini (13), hiperpermeabilizarea capilară și capsulară, cît și mucoproteinuria sînt semne ale alterării conjunctive din bolile reumatismale.

Vitamina E, avînd o acțiune de favorizare a procesului de polimerizare, crește viscozitatea substanței fundamentale, micșorînd permeabilitatea capilară.

Din toate datele expuse pînă acum se arată că procesul de difuziune poate fi mărit de hialuronidaze și diminuat de antihialuronidazele specifice. Dincolo însă de hialuronidazele specifice, există o serie de factori nespecifici care pot frîna acțiunea hialuronidazelor. Între aceste substanțe a căror acțiune este legată de variațiile temperaturii citățm ionii de magneziu, fosfații și oxalații, iar dintre medicamente, salicilații, pirazolona, piramidonul. Aceste substanțe, frenînd acțiunea hialuronidazelor, aduc după ele o îndesire a endoteliului capilar, ca atare o scădere a permeabilității capilare. Ultimele cuceriri ale științei au schimbat însă explicația modului de acțiune a acestor substanțe, el fiind socotit ca efectul punerii în tensiune a sistemului hipofizo-corticosuprarenal.

Structura substanței fundamentale suferă o influență marcată din partea glandelor endocrine, fie în sensul polimerizării, fie în sensul depolimerizării mucopolizaharidelor.

Astfel, testosteronul mărește procesul de sinteză a colagenului, împiedicînd o polimerizare excesivă. El constituie

Scanned with OKEN Scanner

unul din mijloacele terapeutice folosite împotriva acțiunii fibrozante a cortizonului. În același sens lucrează și hormonul tireotrop.

RAPORTUL DINTRE HIPOFIZA ANTERIOARĂ, CORTEXUL SUPRARENAL ȘI HIALURONIDAZĂ

Expunerea succintă de mai sus arată că hormonii steroizi inhibă acțiunea hialuronidazelor, lucru pe care de altfel îl realizează și cortizonul, progesteronul, estrona și testosteronul.

Însăși permeabilitatea interfibrilară, interstițială sau intercelulară a membranei capilare este frînată prin administrarea de extracte totale de cortex suprarenal. Dintre hormonii cortexului suprarenal, o acțiune puternic frenatoare hialuronidazică s-au dovedit a o avea hormonii oxicorticoizi de tipul cortizonului, mai ales în cazurile de supradozaj terapeutic. DOCA, așa cum vom arăta mai departe, are o acțiune de creștere a activității hialuronidazelor, determinînd deci o hiperpermeabilizare tisulară și capilară. Înaintarea în vîrstă aduce după sine un dezechilibru între oxicorticoizi și dezoxicorticoizi, în sensul că oxicorticoizii scad și crește în schimb DOCA. În acest fel, depolimerizările mucopolizaharidelor substanței fundamentale se fac activ, punîndu-se în libertate valențe acide și grupe ce se pot uni cu Ca ; astfel, iau naștere o puternică zbîrcire tisulară și calcificări regionale. În urma acestui dezechilibru hormonal se strică raportul dintre grilajul fibrilar care devine foarte dens și substanța fundamentală a conjunctivului. Aceste procese în care acidificarea joacă un rol esențial nu însoțesc numai îmbătrînirea, dar sînt un fenomen întîlnit în toate procesele degenerative nespecifice.

Dezoxicorticosteronul mărește reținerea de apă.

Dezoxicorticosteronul, favorizînd procesele de depolimerizare, scade viscozitatea substanței fundamentale, mărindu-i hidropexia care e favorizată și de hiperpermeabilizarea peretelui capilar. Cortizonul își exercită acțiunea asupra sintezei condroitinsulfaților, mecanism prin care se activează procesul de fibrozare.

Cortizonul, mărind reabsorbția tubulară de sare, determină o creștere a capitalului clorurat al organismului. În acest fel, presiunea osmotică a sîngelui crește, se mărește spațiul extracelular și cu aceasta hidrofilia conjunctivului interstițial. În această etapă, trecerile lichidiene prin endoteliul capilar cresc, fără ca permeabilitatea capilară propriu-zisă să fie interesată.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă administrarea continuă, dacă reținerea hidro-electrolitică crește, distanța dintre vas și celula parenchimatoasă se mărește, difuziunea gazelor este mai greoaie, încep să apară metaboliți acizi, ardere glucidică anaerobă, potasiul iese din celulă și se pierde, producîndu-se astfel : hipoxie, prin reținere hidroelectrolitică, hiperpermeabilizare capilară, început de transmineralizare și începutul sindromului de lipsă potasică. Se observă cum dezechilibrul hidro-electrolitic produs chiar de un agent terapeutic — cortizonul — este capabil, dacă se prelungește, să înlănțuie verigi patogenice din ce în ce mai complexe, care interesează însăși viața celulară și ca atare procesele chimice și enzimatice, de la acest nivel.

ACTH-ul are de asemenea o acțiune de inhibiție a proceselor de degradare a substanței fundamentale. ACTH-ul și cortizonul opresc creșterea animalelor tinere supuse experiențelor.

Gonadotrofina, scăzînd reacțiile de polimerizare, scade viscozitatea substanței fundamentale. Același efect îl au și foliculina și relaxina, datorită cărora apare relaxarea articulațiilor și a simfizelor osoase în timpul gravidității.

Din aceste date se poate ajunge la concluzia că hormonii steroizi, frînînd acțiunea hialuronidazelor, opresc degradarea substanței fundamentale, atît în spațiul intercelular, cît mai ales în cel interfibrilar.

Prin stricarea echilibrului dintre ferment și substrat se explică alterările conjunctive (osoase) ce apar după menopauză și după sarcină, ca efect al încetării frînării hormonale care duce la desfacerea moleculelor de condroprotide cu eliberarea de grupe acide. Acestea, unindu-se cu calciul, produc calcificările distrofice ale climacteriului. Acest proces este accentuat îndeosebi în formele cu metabolism calcic viu. Astfel se poate spune că depozitările calcice patologice, vasculare, articulare etc. sînt urmarea unei alterări în sinteza mucopolizaharidelor substanței fundamentale, iar aceasta, consecința dezechilibrului produs în raportul dintre ferment și substratul rezultat în urma dezechilibrului hormonal. Înlănțuirea proceselor este pentru noi aceea din fig. 36.

Ca rezultat al acțiunii factorilor depolimerizanți apar în substanța fundamentală unele substanțe noi și anume : substanța fibrinoidă, hialină și amiloidă, structuri deosebite care caracterizează histologic o serie de boli.

În cazul degenerescenței mucoide se întîlnește o creștere însemnată a acidului hialuronic, pe cînd în cazul degenerescenței fibrinoide se produce o precipitare a mucopolizaharidelor depo-

Scanned with OKEN Scanner

limerizate, în prezența proteinelor plasmatice, datorită scăderii pH-ului conjunctiv. Același proces de precipitare a mucopolizaharidelor prin proteine (globuline) este găsit și în amiloidoză.

Ultima etapă a transformărilor țesutului conjunctiv o formează scleroza.

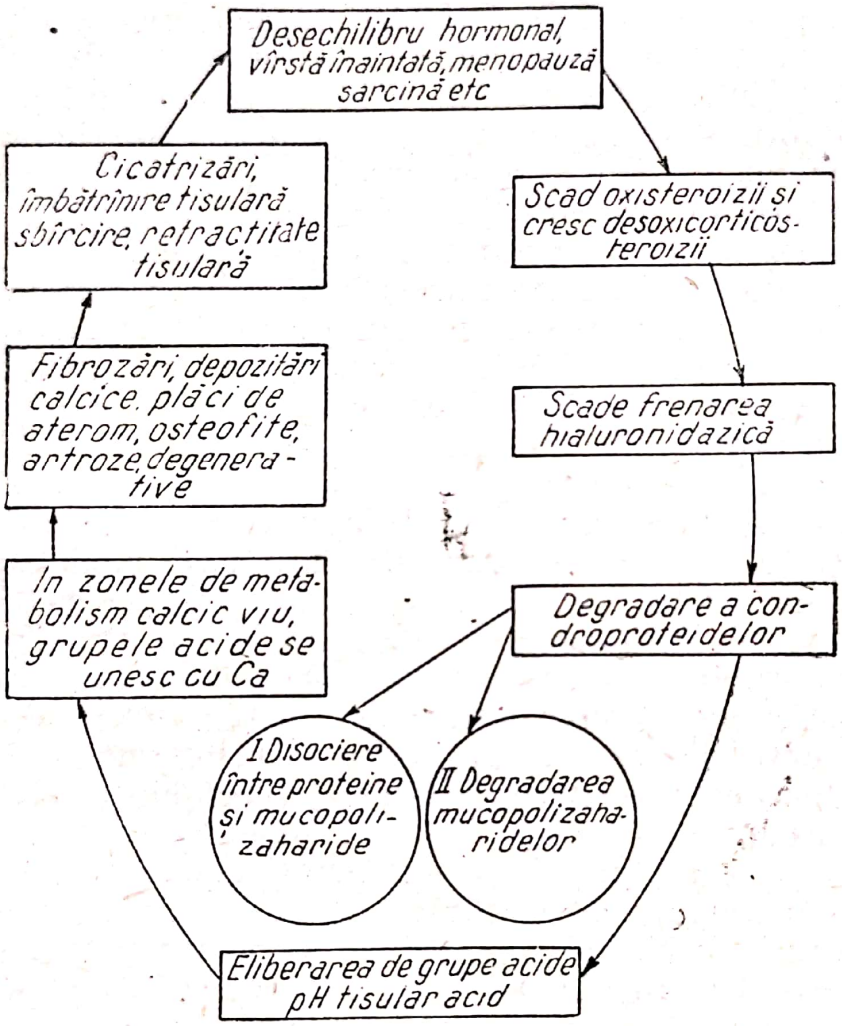


Fig. 36. — Raportul dintre hormoni, hialuronidază și mucopolizaharide.

Precipitările proteice, fibrinoide sau amiloide se produc în cazul creșterii cantității de globuline rezultate din funcția excesivă a plasmocitelor, aspect pe care-l întîlnim în bolile de colagen. Aceste date corespund și cu creșterea în plasmă a globulinelor. Disprotidemia astfel rezultată determină modificări în metabolismul substanțelor energetice, cum sînt glucidele și lipidele. Dezechilibrul metabolic la rîndul lui accentuează și mai

Scanned with OKEN Scanner

mult perturbările hidroelectrolitice create prin retenția lichidiană interstițială provocată de depolimerizarea substanței fundamentale. Edemul interstițial împiedică activitatea unei serii întregi de enzime. Reacțiile de acetilare ale coenzimei A sau de transformare ale acidului β - sulfinilpiruvic în SO_2 și acid piruvic nu se mai fac cu ușurință, după cum este inhibată și desulfinarea acidului cistein sulfinic în acid oxalacetic și apoi desfacerea acestuia prin transaminare în acid aspartic. Iau naștere în felul acesta, din cauza hiperpermeabilizării capilare și a edemului interstițial, un exces de compuși ai arderilor anaerobe (acid piruvic), o blocare a activării substanțelor cu sulf și o sinteză redusă de proteine, în urma producerii scăzute de acid oxalacetic și a inhibării parțiale a transaminazelor.

Toate aceste elemente întregesc alterarea mucopolizaharidelor, deoarece ia naștere nu numai o globulinemie cu disglobulinemie, ci și o disprotidemie ca urmare a deficitului de sinteză proteică asociat cu o dislipoidoză prin vicierea metabolismului sulfului, al proteinelor și al glicoproteinelor. Dacă ne întoarcem atenția asupra activității ficatului, observăm că, atît prin modificările metabolice, cît și prin retențiile hidro-electrolitice, celula hepatică este atinsă, fapt întîlnit în toate bolile de colagen.

Atît în lanțul de modificări anatomice și histochimice ale substanței fundamentale, cît și în cel al transformărilor umorale, întîlnim o serie de etape care pot constitui diversele caracteristici ale bolilor de colagen. Astfel, unele aspecte au fost atribuite bolilor alergice, puseurilor inflamatoare, bolilor evoluînd cu degenerescență fibrinoidă sau cu hiperglobulinemie. În toate cazurile nu lipsesc, pe lîngă modificările histochimice, tulburări ale echilibrului hidro-mineral, uneori atît de accentuate, încît devin vizibile clinic.

În cadrul colagenozelor trebuie să ne oprim la degenerescența mucoidă și apoi la cea fibrinoidă. S-ar înțelege prin acești termeni o retenție crescută interfibrilară și interreticulară de apă cu îngroșare fibrilară conjunctivă. La alterarea inițială a fibrelor se adaugă o disprotidemie, o mucoproteinurie, cît și lipsa acțiunii de protecție a ficatului, care explică creșterea cantității de apă și de electroliți din spațiile interstițiale. Edemul subclinic devine manifest.

Apare deci una din trăsăturile caracteristice ale proceselor degenerative conjunctive, pozitivarea bilanțului hidric și totodată se afirmă importanța țesuturilor în producerea edemelor.

Fibrele conjunctive însele suferă un proces degenerativ, prin același mecanism de depolimerizare accentuată a mucopoli-

Scanned with OKEN Scanner

zaharidelor. Într-un stadiu mai avansat al edemului se modifică schimburile celulare, ca și cele vasculare. În felul acesta, plecînd de la o modificare a tensiunii de imbibiție a lichidului interstițial, care se opune în mod normal forței de imbibiție a coloizilor sanguini și a cărei valoare depinde de conținutul în proteine al lichidului interstițial, de calitatea proteinelor, de tensiunea osmotică a electroliților, de tensiunea mecanică a țesuturilor, se ajunge mai întîi la un edem extracelular și apoi la unul global. Deci, elementul conjunctiv tisular este *primum movens* în producerea unei balanțe lichidiene pozitive, datorită degradării mucopolizaharidelor, cu transformarea substanței fundamentale din gel în sol coloidal. Edemul produs de alterările coloidale interstițiale poartă numele de *edem de imbibiție* spre a putea fi diferențiat de alt tip de edem, *edemul osmotic* sau de cel *inflamator*. Acestea, la rîndul lor, trebuie deosebite de *edemul mecanic* determinat de stază.

Putem întîlni însă și situația inversă, adică anumite alterări ale substanței fundamentale ce se însoțesc de o scădere a conținutului hidroelectrolitic. Astfel, o sinteză bogată a acidului hialuronic, o diminuare a enzimelor hialuronidazice au ca urmare o creștere a viscozității conjunctive cu scăderea schimburilor dintre vas și interstiții. Se observă deci că, în bolile conjunctive, balanța hidro-electrolitică poate fi deviată într-un sens sau într-altul după starea substanței fundamentale.

B. MODIFICĂRILE SANGUINE

Sîngele face parte din țesutul conjunctiv. Modificările presiunii hidrostatice și ale presiunii coloidosmotice pot determina ele însele devieri ale echilibrului hidro-mineral al organismului, după cum am arătat în alte capitole. O creștere a presiunii osmotice a sîngelui, cît și o scădere a ei influențează puternic starea țesutului interstițial, în sensul apariției unui edem sau, din contra, a uscării lui.

Pe lîngă presiunea osmotică asupra căreia insistăm pe larg în alte capitole, un rol important în reglarea permeabilității endoteliale îl are gradul de oxigenare a sîngelui. Acest factor, asociat cu o hiperporozitate capilară, poate varia concentrația în proteine a lichidului interstițial. Forța de imbibiție tisulară crește și edemul subclinic se accentuează.

Scăderea numerică a trombocitelor, cum se întîmplă în cazurile de hipersplenism, lipsește endoteliul capilar de un

Scanned with OKEN Scanner

factor trofic important, încît pierderea de proteine din vase poate creşte. Rezultatul va fi acelaşi, şi anume scăderea presiunii coloizilor interstiţiali. Trebuie să mai adăugăm la aceşti factori amintiţi mai sus şi lipsa de vitamine sau de calciu, substanţe necesare unei formaţii normale a peretelui capilar. Un deficit de această natură va determina de asemenea o modificare hidro-electrolitică a ţesutului interstiţial.

Se poate ajunge deci la o alterare a interstiţiului, plecînd de la modificarea compoziţiei sanguine. Din momentul în care interstiţiul suferă, acesta la rîndul lui va accentua tulburările vasculo-sanguine şi va ajunge pînă la modificări celulare.

C. MODIFICĂRILE CELULARE

Pe lîngă substanţa fundamentală, ţesutul conjunctiv cuprinde histiocite şi plasmocite, celule cu potenţialitate mare de transformare în alte celule şi cu rol în sinteza proteinelor. Datorită acestor funcţii, histiocitele intervin şi ele în menţinerea unei balanţe hidro-electrolitice normale. O creştere a sintezelor proteice, a globulinelor, va modifica puterea de atracţie a apei spre interstiţii. În cazurile în care înmulţirea plasmocitelor va fi exagerată ne putem aştepta la apariţia unui exces de globuline cu o scădere a forţei de imbibiţie tisulară, cu atît mai accentuată cu cît şi sinteza de serine este mai redusă.

Trebuie să ţinem seama şi de calitatea globulinelor secretate, deoarece o alterare a lor poate schimba viscozitatea substanţei fundamentale şi deci echilibrul hidro-electrolitic.

Un rol important îl deţin mastocitele, răspîndite îndeosebi în ţesutul conjunctiv perivascular, în conjunctivul lax interstiţial, în ganglionii limfatici, în corionul pielii şi în ţesutul conjunctiv al ficatului şi al plămînului. Aceste elemente au posibilităţi secretoare şi prin aceasta menţin o heparinemie normală. Heparina influenţează starea ţesutului conjunctiv în primul rînd prin inhibarea hialuronidazelor şi în al doilea rînd prin împiedicarea precipitării fibrinei în magma conjunctivă interstiţială, oprind astfel procesul de degenerescenţă fibrinoidă caracteristic bolilor de colagen. Heparina opreşte procesul de depolimerizare şi nu permite o creştere a permeabilităţii membranei capilare, fapt care explică acţiunea ei antiinflamatoare. Însăşi împiedicarea degenerescenţei fibrinoide şi împiedicarea unei imbibiţii apoase excesive contribuie la rolul ei antiinflamator.

Scanned with OKEN Scanner

Heparinei i s-a atribuit în ultimul timp puterea de a desface moleculele mari lipidosmotice, molecule întîlnite în sîngele bolnavilor arterioscleroşi sau predispuşi la arterioscleroză. Oprind depozitarea lipidică în peretele vascular şi mobilizînd chiar o parte din aceste depozite, după unii autori, heparina normalizează circulaţia vasculară şi schimburile dintre vas şi interstiţii. Procesul de dispersie a coloizilor sanguini ar sta sub controlul heparinei, care menţine pe această cale echilibrul coloidal stabil în plasmă. În felul acesta, mastocitele prin produsul lor de secreţie acţionează în mod indirect asupra conţinutului hidro-electrolitic al organismului.

Nu numai celulele interstiţiului, ci şi cele sanguine pot influenţa echilibrul hidro-electrolitic. Astfel, creşterea numărului plasmocitelor, al limfocitelor sau scăderea numărului trombocitelor poate modifica compoziţia coloidală a plasmei, cît şi dinamica schimburilor lichidiene dintre vas şi interstiţii.

Factorul renal. Am introdus acest subcapitol în studiul ţesutului conjunctiv şi al apei, atît din cauza legăturii embriologice dintre rinichi şi conjunctiv, cît şi din cauză că aşa-zisul dezechilibru hidric renal este în realitate extrarenal.

Factorul extrarenal, pe care Nonnenbruch (15) îl identifică cu ţesuturile, iar Volhard cu prerinichiul, nu este altceva decît ţesutul conjunctiv.

Într-adevăr, dacă socotim că o modificare a polimerizării mucopolizaharidelor substanţei fundamentale atrage după sine o permeabilitate capilară mai mare sau mai mică, vedem că ne găsim în faţa unei reţineri mai mari sau mai mici de apă în interstiţii. Pe această cale, fie prin alterarea chimică a structurii conjunctive sau a chitului intercelular se ajunge la modificări ale funcţiei renale. În aceste cazuri, proba de diluţie şi concentraţie pune în evidenţă un rinichi care are funcţia de concentraţie păstrată, dar care nu poate dilua şi care reţine o cantitate mare din apa administrată. Această probă, ca şi bula de edem, dovedeşte că oliguria, retenţia hidrică, cît şi alte semne considerate ca renale, sînt provocate de interstiţiu. Chiar în formele avansate de alterare conjunctivă în amiloidoză, factorul extrarenal depăşeşte pe cel renal, el singur fiind cauza edemului din această boală. Factorul renal nu este decît modificarea funcţională consecutivă leziunii conjunctivului. Desigur că în acest stadiu, degenerescenţa amiloidă apare şi în rinichi, ca o dovadă în plus că rinichiul face parte integrantă din ţesutul conjunctiv şi că deci degradarea mucopolizaharidelor se face pretutindeni în ţesutul mezenchimal.

Scanned with OKEN Scanner

Toate tipurile de sindrom renal-extrarenal își află explicația în creșterea forței de imbibiție sau de hidropexie a substanței fundamentale conjunctive. Uneori, această hidropexie este atît de accentuată, încît bolnavul prezintă nu numai oligurie, dar chiar și azotemie. Toate aceste forme de dezechilibru hidric extrarenal se pot asocia cu azotemia extrarenală.

Prin aceste date sumare, nu am căutat să soluționăm o problemă, ci numai să deschidem un capitol care poate să devină în viitor unul dintre cele mai importante ale fiziopatologiei.

Datele acestea trebuie să întregească o noțiune și anume că, prin variabilitatea sa, interstițiul creează posibilitatea unor multiple aspecte structurale lichidiene. Cercetările cu izotopi radioactivi (9) vin să confirme datele clasice, după care nu putem vorbi numai despre „lichidul interstițial", ci despre „lichidele interstițiale". Într-adevăr, întrebuințarea sodiului radioactiv a arătat că conținutul în lichid extracelular este variabil de la țesutul subdermic la cel parenchimatos, de la mușchi, la tendon și mai ales la os. Toate aceste date permit să vorbim despre lichide extracelulare și nu despre un singur lichid extracelular. Variabilitatea cantitativă și structurală a unui lichid extracelular față de alt lichid extracelular situat în același organism ține îndeosebi de structura anatomică a capilarelor regionale, de consistența cimentului intercelular și de caracterul mai mult sau mai puțin reticulat al membranei bazale capilare. Variabilitatea în grosime a peretelui capilar este un alt element ce modifică structura chimică și plastică a lichidului interstițial regional. Repetăm că, prin enunțarea acestor date, nu numai că nu se clarifică o problemă, ci abia se deschid perspectivele unei foarte mari necunoscute, al cărei nume este *interstițiu*.

Cunoștințele noastre asupra acestui organ uriaș sînt foarte limitate și nesigure. Funcțiile sale sînt de-a dreptul necunoscute și rămîne ca posibilitățile tehnice viitoare să ridice un văl de pe unul din organele pe care le ignorăm aproape total.

De la spațiul lacunar al lui Achard (1) pînă la fibrele conjunctive identificate prin microscopul electronic s-ar părea că s-a făcut un pas uriaș. În realitate, pasul s-a făcut în tehnică, dar nu în cunoașterea acestui organ a cărui importanță ipotetică o întrevedem ca fiind deosebită.

Încercările de a studia structura proteică, electrolitică, fosfolipidică, glucidoprotidică a lichidului interstițial sînt abia la început și rezultate ferme nu putem prezenta.

Cele două noțiuni, permeabilitatea capilară și interstițiu, nu pot fi despărțite. În patogenia edemelor, aceste două noțiuni

Scanned with OKEN Scanner

se împletesc, ele făcînd unirea dintre sînge, interstiții și celule. Legătura dintre aceste elemente, toate constituente ale țesutului conjunctiv, poate fi prezentată prin schema pe care o redăm după Küchmeister (3), în figura 37.

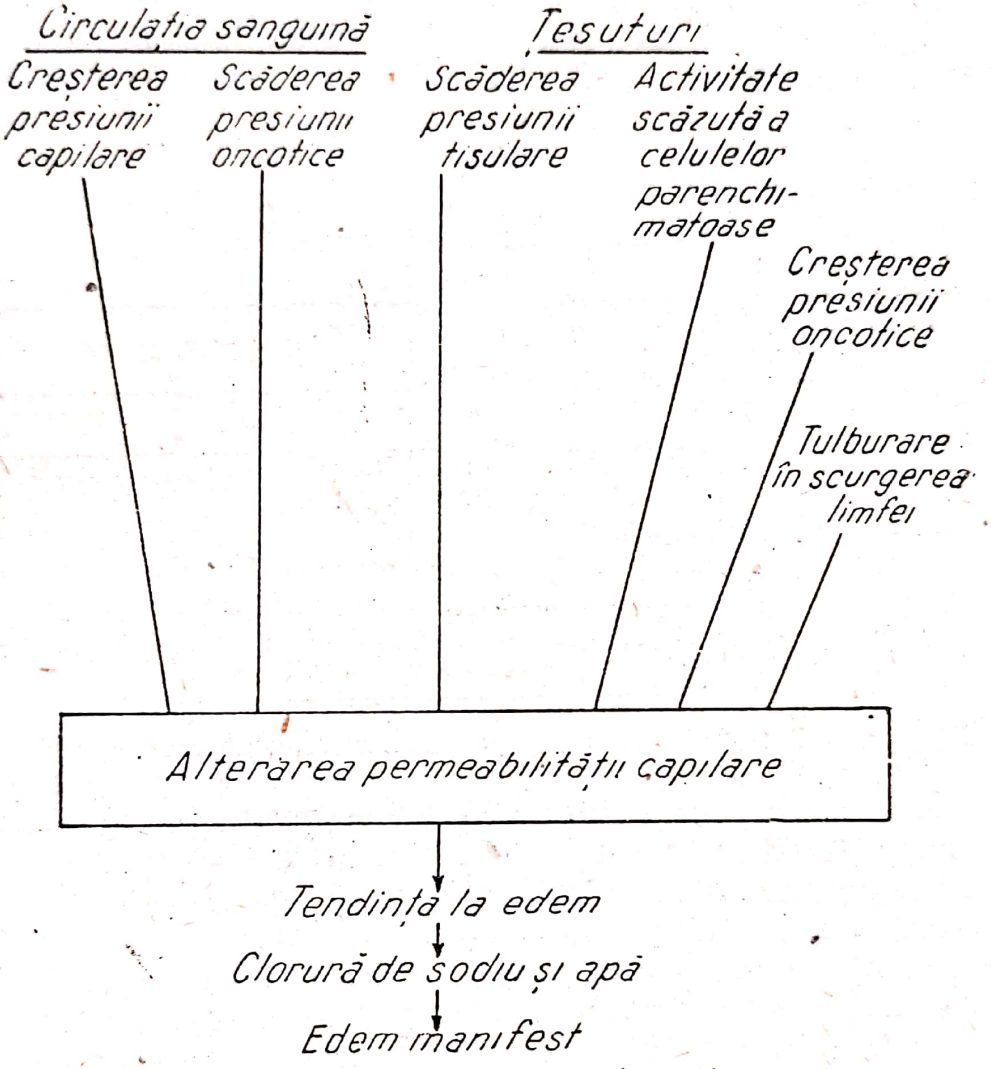


Fig. 37. — Patogenia edemelor (*după Küchmeister*).

În această figură, Küchmeister totalizează factorii sanguini și tisulari capabili să producă o alterare a permeabilității capilare. Atît scăderea presiunii oncotice cît și creșterea presiunii hidrostatice, sînt capabile să producă o creștere a lichidului filtrat din vase spre interstiții, să realizeze deci o tendință la edem interstițial prin reținere crescută cloruro-sodică și hidrică.

Dacă la acești factori se adaugă, sau independent de factorii sanguini, se produc scăderi ale presiunii totale tisulare, dar cu o

creştere a presiunii oncotice tisulare, apare o trecere crescută de lichid din vase spre ţesuturi, realizînd o hiperpermeabilizare capilară. Şi pe această cale, ca şi pe prima, tendinţa la edem tisular poate mări permeabilitatea capilară şi astfel să apară edemul.

Schema aceasta are avantajul că introduce şi subliniază importanţa factorilor tisulari în patogenia edemelor. Cu toate

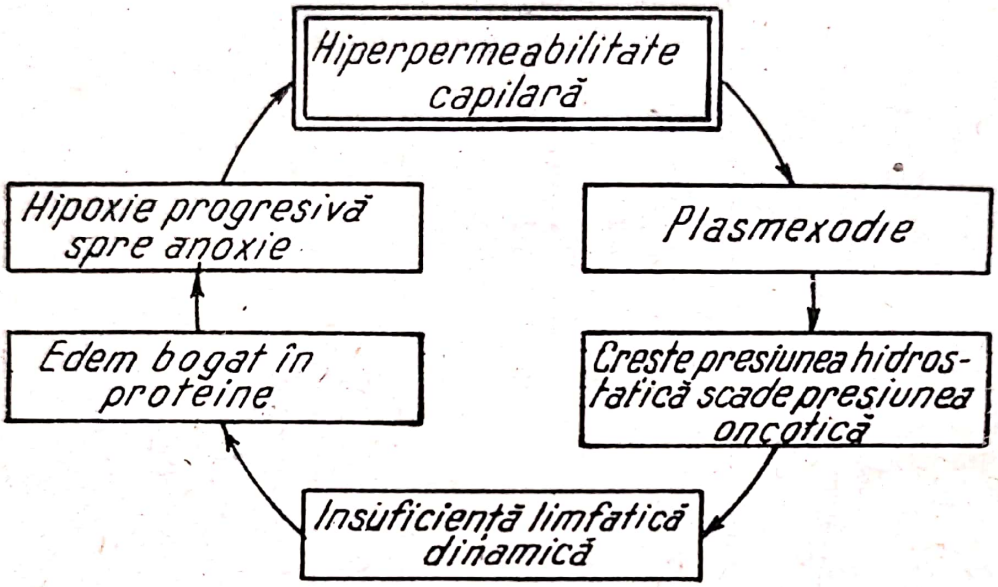


Fig. 38. — Patogenia edemelor prin hiperpermeabilizare capilară.

acestea, schema are şi lipsuri, deoarece arată patogenia unui singur tip de edem, a celui apos. Mai mult încă, nici unul din factorii sanguini sau tisulari notaţi mai sus nu produce, prin schimbarea raportului dintre ei, o alterare a permeabilităţii capilare. Ei produc doar o creştere a lichidului filtrat prin peretele capilar, fără ca peretele să sufere. Din acest punct de vedere, introducerea în schemă a alterării capilare este nepotrivită, căci un edem prin hiperpermeabilizare capilară este un edem bogat în proteine.

Dacă înlănţuim aceste noţiuni, s-ar putea vedea două aspecte patogenice pentru edem şi anume : unul pentru edemul apos, şi în acest caz schema lui Küchmeister este valabilă cu condiţia ca în compartimentul în care scrie „alterarea permeabilităţii capilare" să fie scris „permeabilitate capilară normală" şi altul : pentru cel produs de alterarea permeabilităţii capilare, independent de raportul de forţe dintre capilar şi ţesuturi.

Iată, în figura 38, factorii pe care noi îi socotim că iau parte în patogenia edemului prin hiperpermeabilizare capilară. Se

Scanned with OKEN Scanner

observă cum dezechilibrul osmotic dintre sînge și țesuturi este o consecință a alterării permeabilității capilare.

Din figura aceasta se observă că o hiperpermeabilitate capilară, determinată de o cauză oarecare, dă naștere unei treceri masive de plasmă spre interstiții. Presiunea oncotică scade și crește presiunea hidrostatică. Datorită acestui dezechilibru osmotic-plasmatic, transferul lichidian din vase spre interstiții

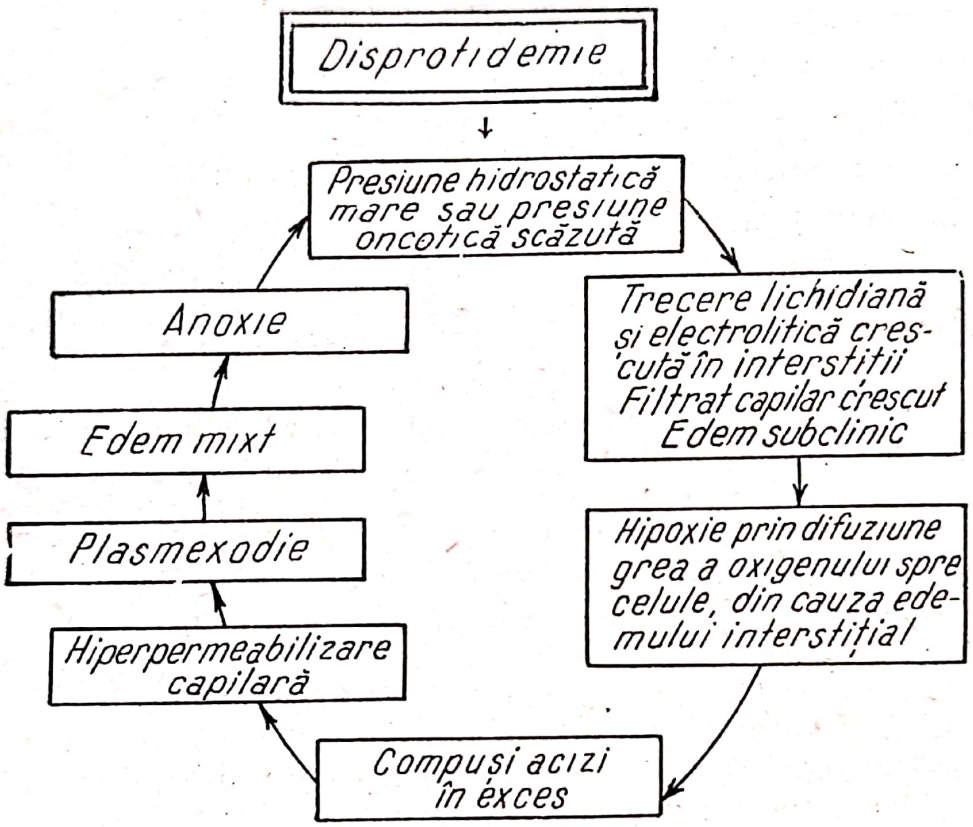


Fig. 39. — Patogenia edemelor prin tulburare osmotică.

se mărește, determinînd în vase o hipovolemie, iar în interstiții o inflație hidro-sodică. Excesul lichidian tisular provoacă o hipoxie și o alterare a capilarului limfatic, incapabil să vehiculeze excesul de lichid interstițial. Insuficiența limfatică dinamică accentuează edemul și hipoxia interstițială. Porozitatea capilară crescută accentuează trecerea proteică din vase spre lichidul de edem. Prin hiperpermeabilizarea capilară, prin insuficiența limfatică și prin hipoxia astfel realizată, se ajunge la un edem bogat în proteine, edem ce întreține și accentuează hiperporozitatea capilară.

Dar, dacă alterarea permeabilității capilare poate determina un dezechilibru osmotic, atît intravascular, cît și între

vase și țesuturi, există și posibilitatea ca un dezechilibru osmotic inițial, fără o alterare a permeabilității capilare, să producă în cele din urmă o hiperpermeabilizare, încît, de la un anumit moment, factorii patogenici ai edemului să se intrice. Iată schema acestei a doua eventualități reprezentată în fig. 39.

Toate aceste date expuse mai sus arată cum studiul conjunctivului deschide probleme variate în ce privește interesarea în boală a întregului organism, a raportului dintre diferitele verigi patogenice ale unei boli. Agentul extern, fie el microbian sau traumatic, produce modificări în echilibrul hipofizo-cortico-suprarenal și, pe această cale, în structura chimică a substanței fundamentale a conjunctivului, prin stricarea echilibrului dintre fermenți și substrat. Dezechilibrul dintre hialuronidază și mucopolizaharide poate aduce după sine alterări în metabolismul mineral (procese degenerative articulare, osteoporoze etc.), în difuziunea microbiană, în procesele de vindecare, în repartiția lichidiană și astfel în funcția celulară. Prin aceasta, interstițiul, lichidul interstițial și, cu el, cele două elemente pe care le leagă spre a le da o unitate, și anume sistemul vascular și cel celular, formează un sistem de nedespărțit, sistem ce creează unitatea organismului și care arată interdependența patologică a unuia față de celelalte două. Interstițiul, după cum am arătat, joacă un rol important de amortizor osmotic al organismului. El are rolul unei bariere mecanice care protejează celula față de substanțele solvate sau nesolvate din sîngele circulant. Însăși efracția bacteriană se izbește de această pătură de protecție mecanică și numai prezența de hialuronidaze în echipamentul enzimatic bacterian poate deschide bacteriilor drumul spre celule. Efracția microbiană, ca și trecerea lichidului din vase spre interstiții, este astfel favorizată de acțiunea depolimerizantă a hialuronidazelor bacteriene. În acest fel, două din componentele inflamației, edemul și tumefacția, sînt efectul depolimerizării mucopolizaharidelor substanței hidrofile tisulare. Edemul și tumefacția (5) măresc posibilitatea unei alterări celulare.

BIBLIOGRAFIE

1. **Achard A.** — Aperçu de physiologie et de pathologie générale du système lacunaire. Ed. Masson, Paris, 1924.
2. **Albeaux-Fernet M., Bugard P., Romani D. J.** — *Presse Médicale*, 1955 nr. 2, p. 509.
3. **Alpern P. M.,** *Terap. arh.* 1949, 1, 3.

Scanned with OKEN Scanner

4. **Bartelheimer H.** und **Küchmeister H.** — Kapillaren u. Interstitium Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1955.
5. **Dultin M. S.** — *Sov. medițina*, 1938, nr. 14, p. 24.
6. **Eppinger H.** — Die seröse Entzündung, Ed. Springer, Wien, 1925.
7. **Grosse-Broekhoff F.** — Einführung in die pathologische Physiologie, Ed. Springer, Berlin, 1950.
8. **Hotchkiss R. D.** — *Arh. Biochem.*, 1948, nr. 16, p. 131.
9. **Kassirski I. A.** — Hepatita infecțioasă. Moscova, 1949.
10. **Küchmeister H.** — Die Klinik der Capillarfunktionen, in Erg. der inn. med. und Kinderheilkunde, vol. 3, Editura G. Thieme, Stuttgart, 1953.
11. **Mc Manus J. F. A.** — *Amer. J. Path.*, 1950, nr. 26, p. 690.
12. **Mc. Inally M.** etc. — *Clin. Sc.*, 1952, nr. 11, p. 183.
13. **Miasnikov A. L.** — Hepatitele epidemice, Moscova, 1946.
14. **Mihai C., Micu D., Popescu Gr., Rădulescu I.** — *Bul. Acad. R.P.R.*, 1949, vol. 1, nr. 5, p. 477.
15. **Mihai C., Pambuccian Gr., Ceaușu E., Micu D., Popescu I.** — *Medicina internă*, 1955, nr. 1, p. 158.
16. **Mihai C., Georgescu St., Hulubei P.** — Congresul Șt. med., București, 1957, Ed. Academiei R.P.R., p. 22.
17. **Mihai C., Georgescu L., Dimitriu M.** — *Rev. de morfopat.*, 1956, nr. 1, p. 73, *Bulet. de anat. pat.*, 1955, nr. 3, p. 67—70.
18. **Mihai C., Micu D., Popescu I., Rădulescu I.** — *Bul. Acad. R.P.R.*, vol. 2, 1950, p. 1385—1390.
19. **Maier Conrad.** — Hemolyse und hemolytische Krankheiten. Bern. 1950.
20. **Nonnenbruch W.** — Die doppelseitigen Nierenkrankheiten. Morbus Brightii Ed. F. Enke, Stuttgart, 1949.
21. **Pischinger Alf.** — *Klin. Wschr.*, 1955, nr. 31, p. 652.
22. **Rössler Helm.** — Neure Erkentnisse über die Biologie der Mesenchymerkrankungen und ihre praktische Bedeutung für die Orthopödie, Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1955.
23. **Țurai I., Mihai C., Filipescu Z.** — *Chirurgia*, 1956, nr. 1, p. 27.
24. **Zavarzin A. A.** — Studiul comparativ al țesutului conjunctiv și hematopoetic la vertebrate. Ed. Acad. Șt. Med. U.R.S.S. 1945.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al IX-lea

BILANȚUL CLORURII DE SODIU

Sarea este o substanță strict necesară economiei generale a organismului. Ea asumă următoarele funcții : *a*) izotonizează umorile ; *b*) intervine în menținerea echilibrului acido-bazic ; *c*) intervine în diureză ; *d*) intervine în secreția stomacului și a intestinului ; *e*) condiționează păstrarea echilibrului hidromineral al organismului.

Sarea se află în mod normal numai în lichidul extracelular și variază, la un om adult, între 150 și 180 g. Plasma conține în mod normal între 630 și 660 mg clorură de sodiu la 100 ml (20).

Cantitatea de sare ingerată zilnic variază după natura alimentelor. În general, se ingerează zilnic între 8 și 15 g de sare.

Umorile unui om normal nu suferă modificări atîta vreme cît cantitatea de sare ingerată zilnic nu scade sub 5 g (18).

Sarea este eliminată din organism prin : *a*) urină, *b*) piele și *c*) intestin.

a) Rinichiul elimină cea mai mare parte din sarea ingerată. Cantitatea maximă de sare ce poate fi eliminată în 24 de ore prin intermediul rinichiului ajunge la 20 $g^0/_{00}$. Eliminările renale de sare nu au loc chiar din primul moment al creșterii clorurii de sodiu umorale. Pentru a elimina un exces de clorură de sodiu ingerată, rinichiul are nevoie de un timp de adaptare variind între 1 și 3 zile (5, 13). Numai după acest interval de timp, rinichiul reușește să elimine surplusul cloruro-sodic, care a invadat organismul. În tot acest interval de timp, necesar adaptării funcționale renale, țesutul conjunctiv interstițial joacă rolul de organ de depozit al excesului de clorură de sodiu.

Așadar, în menținerea echilibrului electrolitic al organismului intervine întîi țesutul conjunctiv și abia mai tîrziu intră

în acțiune și funcția corectoare a tubului renal, excesul de sare fiind eliminat progresiv.

În cazul unei ingestii sărace în sare, eliminările urinare de sare sînt minime, fără însă a fi complet suprimate.

Funcția renală menține constantă concentrația în sare a plasmei sanguine, care este foarte puțin influențată de un regim bogat sau lipsit de sare.

b) Pentru menținerea echilibrului cloruro-sodic al organismului intră în joc și tegumentele și tubul digestiv. Tegumentele pot elimina prin secreția lor sudorală o parte din capitalul clorurat al organismului. Sudorile conțin 2 $g^0/_{00}$ sare.

c) Tubul digestiv are un rol important în menținerea echilibrului cloruro-sodic. (23, 25, 26).

Sarea ingerată se desface în stomac în Cl^- și Na^+. Cl^- se unește cu H^+ și rămîne în stomac sub formă de HCl, iar Na^+ trece în intestin. O dată cu trecerea sodiului în intestin migrează CO_3H^- din sînge, și ia naștere bicarbonatul de sodiu (CO_3HNa) care alcalinizează lichidul intestinal.

În cazul unei creșteri a acidozei sanguine, Cl^- va migra în așa fel încît pH-ul umoral să rămînă constant.

La apariția unei acidoze, indiferent de cauza ei, Cl^-, ion acidotic, trece cu ușurință în lumenul tubului digestiv, în eritrocite și în țesuturi. Trecerile Cl^- prin mucoasa digestivă sînt favorizate de modificarea permeabilității membranei celulare determinată de instalarea acidozei generale. Celulele marginale ale glandelor fundice primesc în timpul activității lor multe cloruri. Sub acțiunea anhidrazei carbonice din celulele marginale „oxintice", CO_2 este transformat în CO_3H_2. Acidul carbonic se ionizează în CO_3H^- și H^+. Ionul carbonic trece în plasmă, de unde deplasează Cl^-, care pătrunde în celule. Ionii Cl^- sînt secretați apoi împreună cu H^+ în lumenul stomacului. În eritrocit, migrarea ionilor de clor are loc potrivit fenomenului lui Hamburger, care se produce după următoarele reacții :

$$\left.\begin{array}{l} CO_2 + H_2O \rightleftharpoons CO_3H_2 \rightleftharpoons CO_3H^- + H^+ \\ CO_3H^- + H^+ + NaCl \rightleftharpoons CO_3HNa + HCl \end{array}\right\} \text{plasmă}$$

$$HCl + HbK \rightleftharpoons HbH + KCl \quad = \quad \text{în globule}$$

Excesul acidotic din sînge obligă Cl^- să migreze în eritrocit, permițînd astfel o îmbogățire a plasmei în bicarbonat de sodiu.

Scanned with OKEN Scanner

Migrarea Cl^- în țesuturi sau în rinichi se datorește creșterii HCl. Schimburile se fac după următoarea formulă :

$$O=P\begin{matrix}OH\\ONa\\ONa\end{matrix} + HCl \rightleftharpoons O=P\begin{matrix}OH\\OH\\ONa\end{matrix} + NaCl$$

Clorul migrează deci în țesuturi prin transformarea fosfaților dibazici în fosfați monobazici. Aceeași reacție se petrece

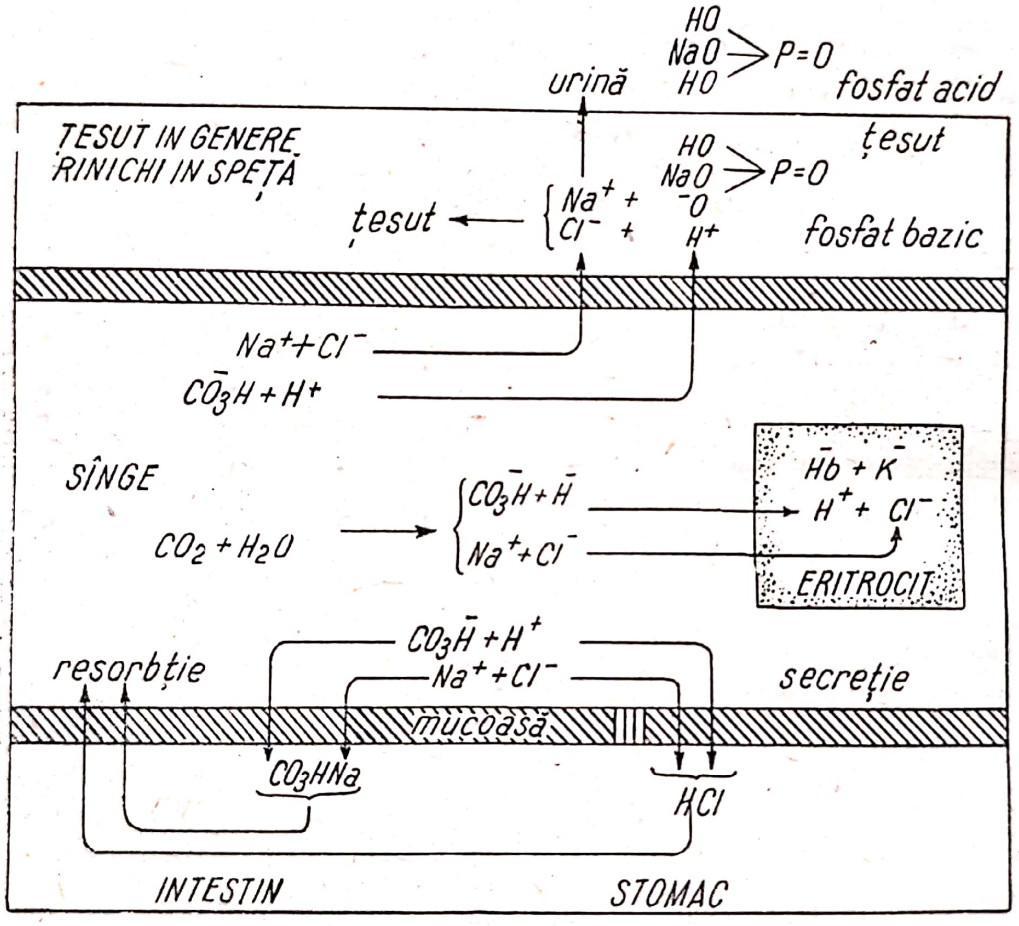


Fig. 40. — Schema schimburilor de ioni în acidoză.

și la nivelul tubului contort proximal. Acidul carbonic, acționînd asupra fosfatului disodic, îl transformă în fosfat monosodic și bicarbonat de sodiu. Aceste transformări ale fosfaților dibazici în fosfați monobazici reprezintă un mecanism ingenios de păstrare a echilibrului acido-bazic și a echilibrului electrolitic în organism, precum și de cruțare a sodiului.

Scanned with OKEN Scanner

Toate aceste schimbări au fost schematizate, după Litarczek, Păun şi Rădulescu în figura 40.

Sarea din organism se află într-un schimb continuu. În aceste schimburi intervin ţesuturile, eritrocitele şi tubul digestiv. Dacă sporeşte cantitatea de sare, o parte din surplusul de clorură de sodiu este depozitată în ţesuturi, iar altă parte trece în lumenul tubului digestiv (14). În caz de acidoză se produc modificări identice (Litarczek).

RAPORTUL DINTRE ECHILIBRUL HIDRIC ŞI ECHILIBRUL MINERAL

Între NaCl şi apa din organism există un echilibru permanent. În caz, fie de pierdere, fie de ingestie masivă de sare, apa totală a organismului suferă modificări în repartiţie, dar nu în valoarea ei globală.

Aceste noi repartiţii, dictate de excesul sau de deficitul de sare, asigură constanţa osmotică a umorilor, deci şi proporţia de molecule la litru (1).

Din acest motiv, cu toate mişcările lichidiene, cloremia rămîne neschimbată, indiferent de cantitatea de NaCl pe care o posedă organismul. Aceste noţiuni sînt de subliniat pentru a se putea înţelege cît de puţin valoroase sînt datele obţinute prin dozarea clorului sanguin. Numai în cazul cînd dozările de apă extracelulară se însoţesc de dozări de sare se va putea obţine imaginea exactă a unei supraîncărcări sau a unei lipse cloruro-sodice. Pentru uşurarea înţelegerii acestor fapte, redăm (fig. 41 după Darrow) modificările volumetrice ale celor două sectoare lichidiene ale organismului, cînd li se adaugă sau cînd pierd 500 mOsM/l de NaCl, adică echivalentul osmotic a 15 g de NaCl.

Se observă cum un plus de clorură de sodiu măreşte cantitatea de lichid din spaţiul extracelular în dauna celui celular şi cum, invers, o pierdere de 15 g NaCl micşorează spaţiul de difuziune a sodiului în favoarea lichidului celular.

Dezechilibrul cloruro-sodic se însoţeşte totdeauna de o tulburare hidrică ; el se manifestă prin sindromul de declorurare sau de retenţie tisulară de sare (17).

Scanned with OKEN Scanner

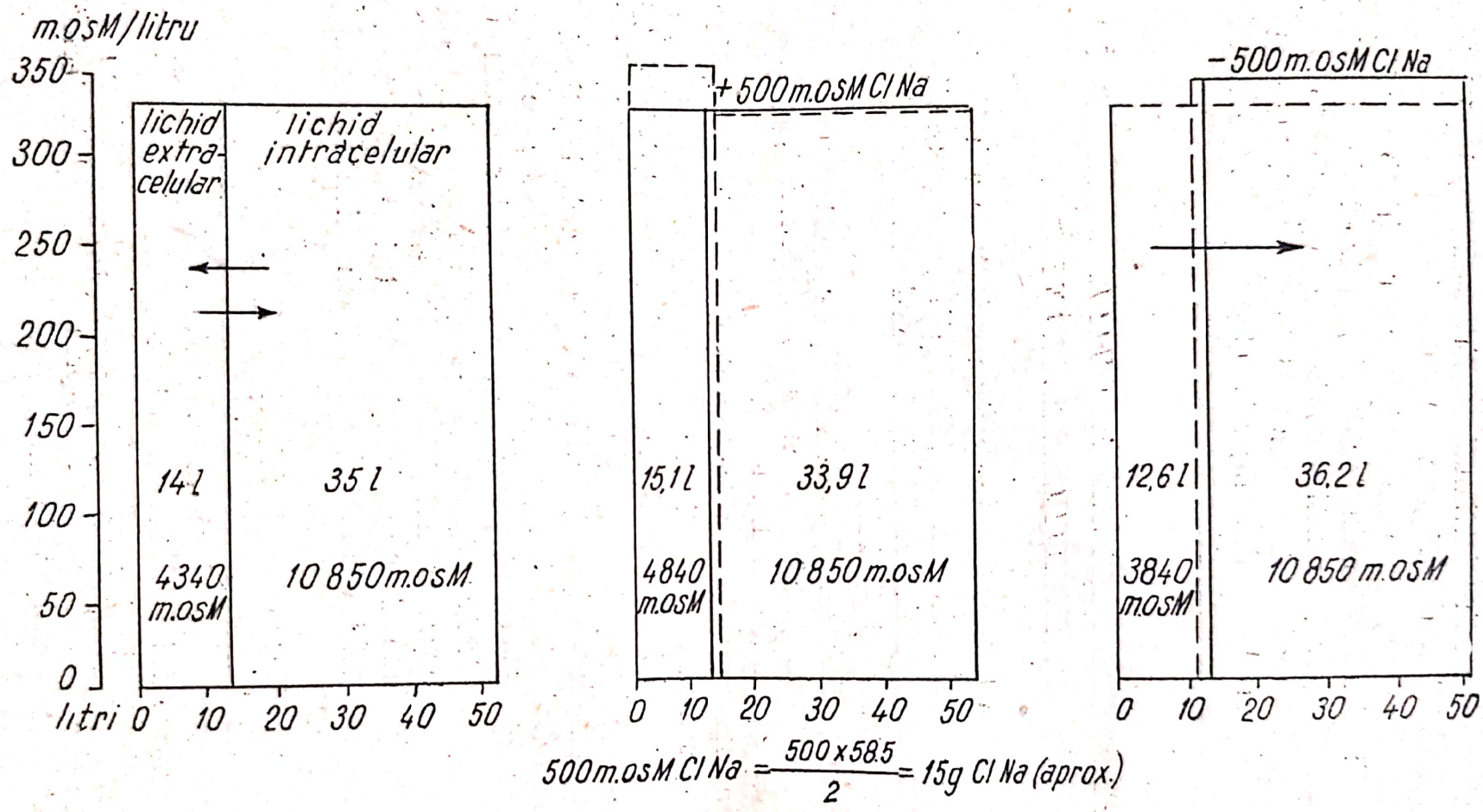


Fig. 41. — Modificările volumetrice ale celor două sectoare lichidiene ale organismului, cînd li se adaugă sau cînd pierd 500 mOsM de ClNa (*după Darrow-Yanner*).

DECLORURĂRILE ORGANISMULUI

SINDROMUL DE CARENȚĂ CLORURO-SODICĂ

Începem capitolul declorurărilor prin descrierea sindromului de carență cloruro-sodică.

El poate fi produs prin mecanisme variate : diaree (17), vărsături, transpirații profuze, *ingesta* lipsită de sare (regim Kempner), blocare a resorbției tubulare (Addison, comă diabetică), leziuni celulare renale (nefrite) etc.

Indiferent de cauza care l-a produs, sindromul de carență cloruro-sodică se caracterizează prin tulburări digestive : greață, digestii încete, anorexie, vărsături alimentare. Bolnavii se plîng și de astenie pronunțată (Lichtwitz).

Deficiența de NaCl micșorează spațiul extracelular, diminuează umplerea vasculară și produce hipotensiune arterială, simptom important al declorurărilor. Eliminările renale sînt din ce în ce mai reduse, în măsura în care declorurarea este mai pronunțată.

Hipotensiunea marcată reduce filtrarea renală — oligurie — iar rinichiul, sub influența lipsei de NaCl, nu va permite să se piardă sare prin urină. Dacă bolnavilor edematiați cronici nu li se va administra în dietă sare, chiar și eficiența terapeutică a diureticelor mercuriale va fi din ce în ce mai redusă. Lipsa de sare a organismului reduce eliminarea ei la maximum.

Atîta vreme cît declorurarea este simplă, fără pierdere concomitentă de apă, sindromul clinic al carenței cloruro-sodice va fi caracterizat numai prin anorexie, hipotensiune arterială și astenie. Cînd, pe lîngă sare, se pierde și apă, apare un nou semn : azotemia, ce poate să atingă cifre mari.

Cercetările experimentale (Darrow) au arătat că, la animalele cărora li s-a aspirat secreția gastrică, însă li s-a permis să bea apă, nu s-a mărit azotemia, în timp ce la cîinii cărora o dată cu aspirarea sucului gastric li s-a oprit ingestia de apă, a apărut azotemia.

Datele clinice confirmă aceste fapte. Bolnavii cu sindromul lui Addison, cu toate că sînt constant cloropenici, nu fac azotemie, atîta vreme cît nu au intervenit vărsăturile. Numai asocierea declorurării cu deshidratarea extracelulară realizează tabloul azotemiei „cloropenice" (9, 10, 11).

Aceste date arată că azotemia nu este cloropenică și că este provocată de lipsa de apă rezultată din deshidratare. Acest fapt a determinat pe autorii străini (9) să socotească

Scanned with OKEN Scanner

azotemia, care, clasic, era etichetată ca fiind de natură „cloropenică", drept o azotemie „anhidremică". Declorurarea se însoțește în general de o stare de ușoară deshidratare. În momentul în care azotemia își face apariția, deshidratarea extracelulară este foarte accentuată. Aceste constatări sînt importante pentru hotărîrea atitudinii terapeutice, azotemia cloropenică necesitînd, nu numai o echilibrare minerală, ci și una hidrică.

Dăm mai jos descripția cîtorva declorurări :

A. **Declorurările prin vărsături.** Stomacul secretă în mod normal 2—4 l de suc gastric în 24 de ore (9, 19).

În mod normal, sucul gastric conține între 3,40 și 4,70 $g^0/_{00}$ NaCl. Numai în caz de ulcer duodenal, concentrația de sare crește la 5,12 $g^0/_{00}$ din cauza supraîncărcării cu sare a mediului intern. Însă chiar în bolile în care mediul intern este mult spoliat de NaCl, stomacul continuă să secrete prin mucoasa sa o cantitate oarecare de sare. În felul acesta, stomacul îndeplinește o funcție activă și importantă în menținerea echilibrului electrolitic al organismului.

Sucul gastric ajuns în intestin este neutralizat, iar sarea este resorbită încetul cu încetul. Procesul de resorbție este atît de perfect, încît prin scaune nu se elimină decît o cantitate infimă de sare.

Sarea sucului gastric provine din lichidul extracelular, fapt confirmat de hipocloremiile postprandiale. În cursul meselor, secreția de clorură de sodiu crește. Dacă sucul gastric este eliminat prin vărsături frecvente, cloremia scade, dar crește azotemia. Bolnavii sînt astenici, prostrați, uneori sînt somnolenți, se plîng de o mare adinamie musculară, sînt hipotensivi și oligurici. Asocierea declorurării cu pierderea de apă realizează sindromul astenic al cloropeniilor, asociat cu semne ce țin de intoxicația azotemică.

În stenozele pilorice, vărsăturile abundente provoacă hipocloremie (8), hipotensiune arterială, hipotonicitate a globilor oculari, ochii sînt înfundați în orbite, pielea uscată, extremitățile reci. La începutul declorurării apar semne de alcaloză, pînă la tetanie, dacă declorurarea avansează. Prin vărsături se pierde mai mult Cl decît Na, pe care organismul îl economisește cu multă zgîrcenie. Ca o consecință a hipocloremiei, eliminările renale ajung să fie minime — hipoclorurie — ca o dovadă a eforturilor ce le face organismul pentru a-și menține echilibrul electrolitic.

Dacă cantitatea de clor pierdută e mai mare, declorurările sînt însoțite de o alcaloză hipocloremică.

Scanned with OKEN Scanner

În cazurile acestea, laboratorul nu este absolut indispensabil. O anamneză corectă şi o interpretare exactă a semnelor subiective şi obiective sînt mai folositoare decît orice test de laborator.

Dacă ne aflăm în faţa unui bolnav care a vărsat mult şi la care administrările de lichide pe gură n-au fost reţinute, sîntem obligaţi să înlocuim pierderile prin administrare de soluţie cloruro-sodică izotonică. În acest caz, semnele subiective şi obiective denotă o carenţă cloruro-sodică şi o deshidratare extracelulară.

În cazul cînd vărsăturile persistă, la hipocloremie se va asocia un deficit de potasiu (vezi hipocloremiile postoperatoare şi carenţa potasică), iar la tabloul clinic se mai adaugă şi o astenie profundă. Efectul soluţiei cloruro-sodice izotonice va fi completat prin administrarea clorurii de potasiu. Dacă vărsăturile persistă de săptămîni de zile şi bolnavul n-a putut ingera lichide, se va aplica un tratament cu soluţie cloruro-sodică hipotonă 2—4 $g^0/_{00}$, care va conţine şi clorură de potasiu 2 $g^0/_{00}$. Soluţia aceasta se va face în soluţie glucozată 5%.

Bolnavii cu vărsături mari sau cei deshidrataţi, trataţi numai cu soluţie glucozată fără electroliţi, vor putea fi prompt reechilibraţi prin administrarea de soluţie cloruro-sodică hipertonă. La bolnavii aceştia intoxicaţi cu apă, ingestia de 200 ml de NaCl duce la dispariţia apatiei şi la activarea diurezei. Administrarea soluţiei hipertone poate fi repetată. Dacă la deficienţa cloruro-sodică se adaugă sindromul de carenţă potasică, administrarea de clorură de potasiu ameliorează starea de slăbiciune musculară, remite distensia abdominală şi greţurile, vărsăturile şi astenia dispar. În aceste cazuri, tratamentul potasic trebuie făcut în medie 10—12 zile, controlîndu-se cu atenţie pulsul, tensiunea arterială şi electrocardiograma.

B. **Hipocloremiile cu alcaloză determinate de întrebuinţarea mercurialelor.** Diureza mercurială este bogată în sare; urina conţine în aceste cazuri mai mult clor decît sodiu. Această diferenţă provine din eliminarea concomitentă, atît de clorură de amoniu, cît şi de clorură de potasiu. Datorită acestui mecanism, sodiul rămas în exces în lichidul extracelular măreşte pH-ul acestuia, prin creşterea concentraţiei de bicarbonat seric. Concentraţia de sodiu rămîne constantă, însă elementele acide ale mediului intern (Cl) scad.

Bolnavii care nu reacţionează bine la mercuriale trebuie să fie suspectaţi de alcaloză hipocloremică. Modificări mici în Cl sau în Na chiar de valoarea a 4 mEq (15) modifică reacţia la

Scanned with OKEN Scanner

mercuriale. Corectarea alcalozei sau a hipocloremiei prin administrarea de NaCl sau de clorură de amoniu intensifică efectul diureticelor mercuriale. Aspectul grafic al alcalozei post mercuriale este reprezentat în fig. 42.

C. **Declorurările cardiacilor.** Dietele prelungite, lipsite de sare, precum și întrebuințarea repetată a diureticelor mercuriale și a purgativelor saline, pot lipsi organismul de cantitatea de clor care este necesară pentru ca diureticele mercuriale să fie eficiente.

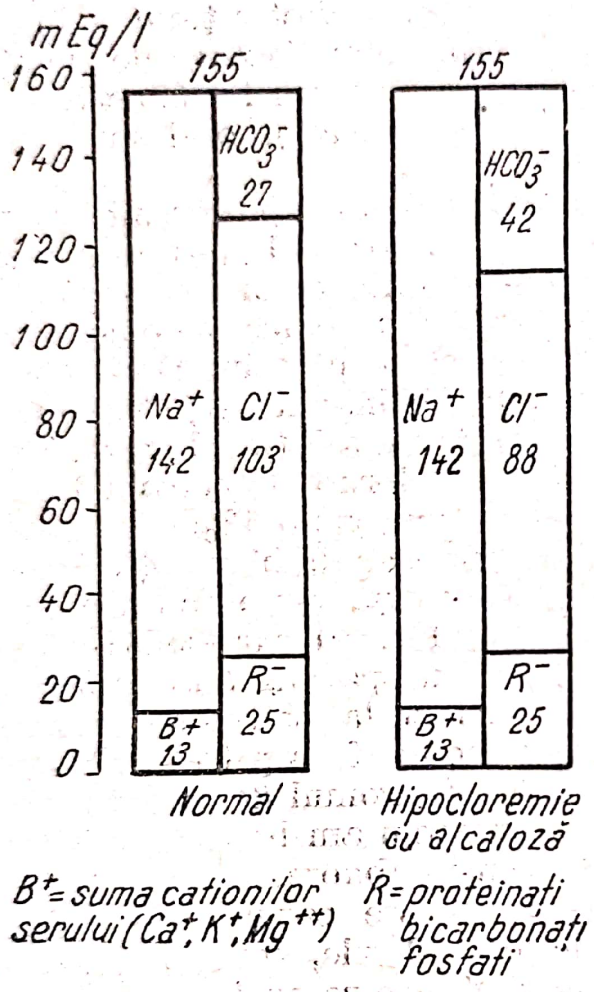


Fig. 42. — Aspectul grafic al alcalozei postmercuriale.

În aceste cazuri, administrarea de soluție cloruro-sodică este indicată, atît pentru eliminarea edemelor, cît și pentru activarea diurezei mercuriale.

În insuficiența cardiacă se produce o micșorare a debitului arterei renale, care poate să ajungă chiar pînă la 1/3 din debitul său normal. Rinichiul se află astfel în anoxie, din care cauză debitul urinar este scăzut. S-a constatat că rinichiul cardiacilor concentrează foarte slab (21).

Eliminarea unei anumite cantități de sare se face cu o mare pierdere de apă, lucru greu de realizat pentru rinichiul anoxic al cardiacului.

Administrarea de sare la cardiacul hipocloremic ameliorează debitul de filtrare renal, atît prin creșterea hidremiei, cît și prin elementele acide pe care le aduce clorul. Aceste date fiziopatologice l-au determinat pe Schemm (16) să amelioreze necesitățile de apă ale cardiacului prin îmbinarea administrării unei mari cantități (6—8 litri) de apă acidificată, cu un regim fără sare, dar cureziduuri acide și cu tonice cardiace. Aplicarea acestui tratament a dus la remiterea edemelor cardiace cronice

și la rezultate nesperate într-o serie de cazuri pe care, clasic, le socotim ireversibile. Aceste administrări de sare sau de acidifiante vor fi însă excluse din tratamentul bolnavilor cu leziuni renale.

D. **Hipocloremiile din diaree.** În diareele înalte se pierd mari cantități de sare și de lichide secretate îndeosebi de pancreas (22). În aceste cazuri, procesul de absorbție este blocat. Pierderea de sare deshidratează spațiul extracelular.

Cînd diareea este duodenală, odată cu clorul, se pierd și mari cantități de sodiu, deoarece conținutul duodenal, prin sucul său pancreatic, este foarte bogat în sodiu. Apare nu numai o deshidratare cu hipocloremie, ci și o deshidratare extracelulară, asociată cu scăderea rezervei alcaline. Deshidratarea se asociază cu acidoza.

Aceste date arată necesitatea adaptării terapeuticii, de la caz la caz, la bolnavii cu diaree duodenală, fiind necesară administrarea de apă și de soluții bicarbonatate. În deshidratările stenozei pilorice, tratamentul va fi diferit de cel al diareelor duodenale sau al diareelor mai joase.

E. **Hipocloremiile din pneumonii.** Cercetările de laborator au arătat că pneumoniile se însoțesc de hipocloremie.

Scăderea cantității clorului sanguin coincide cu reducerea aproape completă a eliminării urinare de sare. Hipocloremia evoluează paralel cu acloruria începînd din a doua sau a treia zi de boală. Criza urinară, care se instalează în a 12-a zi de boală, este în același timp și o criză cloruro-sodică. Cele două elemente ale sării, clorul și sodiul, nu se elimină în cantități egale în cursul pneumoniei. La începutul bolii și în perioada de stare, eliminările de clor sînt minime, iar cele de sodiu inexistente. În această fază, sodiul este reținut de țesuturi. În convalescență, eliminările urinare sînt mai bogate în sodiu, decît în clor.

Administrarea de antibiotice nu modifică evoluția tulburărilor electrolitice din pneumonii. S-a observat astfel că criza cloruro-sodică apare tot între a 10-a și a 12-a zi de boală, chiar dacă defervescența s-a făcut în primele zile.

Nu este încă lămurit mecanismul de producere a hipocloremiei din pneumonii. După unii autori, ea ar fi expresia unei eliminări crescute pe cale extrarenală (fecale și sudori), dar s-a observat totuși că aceste pierderi sînt minime. După alți autori, ar fi efectul unei reținere crescute în țesuturi, dar și în acest caz s-a arătat că în țesuturi și mai ales în plămîn, nu există o creștere de sare. În sfîrșit, alți autori socotesc că în primele două zile de la instalarea febrei, s-ar pierde prin urină mari

cantități de sare și s-ar explica astfel producerea hipocloremiei. Dacă pierderile de sare s-ar face din primele zile, n-ar mai putea fi explicată criza urinară a pneumonicilor.

Dozările de apă extracelulară au arătat la pneumonici valori mai mari decît la individul normal. De aceea, hipocloremia pneumonicului n-ar fi decît imaginea de laborator a unei reținerii hidrice interstițiale.

Noi nu am făcut dozări de apă extracelulară la pneumonicul febril pentru că am socotit că introducerea la un bolnav hipotensiv a unei substanțe hipotensive (tiocianat de sodiu) ar fi mărit hipotensiunea arterială. Am făcut două dozări de lichid extracelular după criză și am obținut cifre normale (23,9% din greutatea organismului). Înclinăm să credem că hipocloremia pneumonicului nu este decît expresia unei perturbări hidrice, cu atît mai mult, cu cît, studiind permeabilitatea capilară la acești bolnavi, am găsit „albuminuria tisulară" totdeauna prezentă.

F. **Declorurările din ocluziile intestinale** (6) se nasc în urma fixării unei mari cantități de sare pe produsele toxice și fiindcă totodată, absorbția intestinală este inhibată, în timp ce secreția este accentuată. Sodiul trece în lumenul intestinal, iar spațiile lacunare sînt spoliate de o mare cantitate de apă, care pătrunde și ea în intestin. Din cauza lipsei de sodiu și a deshidratării considerabile, se adaugă la tabloul toxic al bolnavului: acidoza, azotemia și anhidremia (colaps). Cunoașterea acestor pierderi mari lichidiene la bolnavii nou-operați sau la cei cu pareze intestinale sau ocluzii este foarte importantă pentru hotărîrea atitudinii terapeutice.

G. **Declorurările din ascită.** Ciroticii cu ascite puncționate de repetate ori din cauza refacerii rapide a lichidului, precum și cei cu ascite care au fost tratate vreme îndelungată cu diuretice mercuriale, prezintă la un moment dat o astenie pronunțată, o hipotensiune impresionantă și o creștere a ureei (azotemie). Acest sindrom este rezultatul pierderilor de clor în urma repetatelor spolieri prin puncții sau prin diuretice. Lichidul de ascită conține sare în proporție de 6 g $^0/_{00}$. Hipocloremia asociată cu deshidratarea extracelulară grăbește apariția semnelor cloropenice sau ale anhidremiei. Reechilibrarea bilanțului electrolitic la cirotici este tot atît de necesară ca și la cardiaci.

H. **Declorurările sudorale.** Prin transpirație se pot pierde cantități foarte mari de apă, putînd ajunge pînă la 10—12 l. Concentrația în sare a sudorii este de 2 g $^0/_{00}$. În caz de pierderi

sudorale masive, ca de exemplu cele ale muncitorilor mineri, ale alpiniştilor etc., se produce o mare spoliere electrolitică a organismului.

O sete intensă însoţeşte aceste pierderi hidro-minerale. Cu ocazia ingestiei de apă, însă, pierderile lichidiene se accentuează. Ingestiile de apă diluează sectorul extracelular, scăzîndu-i presiunea osmotică şi determinînd astfel un transfer mare lichidian spre celule. Numai administrările de băuturi sărate vor restabili echilibrul hidric al organismului. Ingerarea de apă simplă accentuează deshidratarea. Din acest motiv se recomandă ca lucrătorilor mineri sau chesonieri, să li se pună la dispoziţie băuturi sărate (apă sărată, bere sărată), care opresc pierderile sudorale, clorura de sodiu din băutură fixînd apa în organism.

I. **Hipocloremiile postoperatoare.** În boala postoperatoare, apar hipocloremii care se pot manifesta sub patru aspecte (3, 4):

1. *Hipocloremii cu sodemia şi potasemia normală.* Aceste hipocloremii, care apar în urma vărsăturilor de suc gastric, se produc la bolnavii anurici la care acizii organici în exces au luat locul clorurilor, precum şi la bolnavii trataţi cu transfuzii masive de sînge conservat. În acest ultim caz, schimburile intense, care se produc între plasmă şi globule, au drept urmare trecerea de clor în celulă. Atît în hipocloremiile prin vărsături, cît şi în cele posttransfuzionale, administrările de soluţie cloruro-sodică izotonică corectează hipocloremia. În hipocloremiile rezultate din înlocuirea clorului cu acizi organici se va aplica un tratament cu soluţie cloruro-sodică izotonică şi soluţie bicarbonatată.

2. *Hipocloremii cu sodiul plasmatic normal, dar cu potasiul plasmatic scăzut.* Acest tip de hipocloremie se întîlneşte la operaţii cu mari pierderi hidro-minerale prin transpiraţii, vărsături, fistule. Aceste cazuri se însoţesc şi de alcaloză. Corectarea terapeutică cu soluţie cloruro-sodică izotonică echilibrează apa şi sodiul, însă potasiul continuă să se piardă prin urină. Odată cu eliminarea de potasiu se pierde şi clor, de aceea hipocloremia nu va putea fi corectată, decît în momentul în care se administrează clorură de potasiu. În urma administrării clorurii de potasiu, cloremia creşte, rezerva alcalină revine la normal, iar sindromul clinic se remite.

3. *Hipocloremii cu sodiul plasmatic scăzut şi cu potasiul plasmatic normal.*

Scanned with OKEN Scanner

Din acest grup fac parte două categorii de bolnavi și anume: bolnavii care, după operații mici, efectuate fără pierdere de apă, au ingerat mari cantități de apă; acești bolnavi, care au un nivel cloruro-sodic scăzut, fac o veritabilă intoxicație cu apă. În aceste cazuri, administrările de soluție-clorurată hipertonă corectează declorurarea.

A doua categorie este aceea a bolnavilor cu fistule intestinale, la care se adaugă și vărsături gastrice. În aceste cazuri, dacă nu intervine corectarea terapeutică printr-un tratament cu soluție clorurată hipertonă se instalează o hipocloremie cu sodiul plasmatic scăzut.

4. *Hipocloremii cu sodiul și potasiul plasmatic scăzut* se întîlnesc la operații care au pierdut o cantitate mare de apă și electroliți și cărora li s-a recomandat numai ingerare de apă. Numai administrarea de soluție clorurată hipertonică asociată cu clorura de potasiu înlătură tulburarea electrolitică. Administrările de clorură de potasiu vor fi făcute sub controlul electrocardiogramei. Doza maximă zilnică de KCl este de 8—12 g pentru un bolnav care primește 2—3 l de lichid pe zi. Deficitul de potasiu se corectează încet, deoarece cea mai mare parte din cantitatea administrată este eliminată prin urină. De aceea, administrările de clorură de potasiu se vor menține vreme mai îndelungată. Controlul electrocardiografic este mijlocul cel mai simplu de a constata cînd se poate înceta administrarea de corective cloruro-sodice și cloruro-potasice. Dispariția asteniei este alt semn important pentru întreruperea tratamentului.

J. **Declorurările din boala lui Addison.** În boala lui Addison, pierderile cloruro-sodice prin urină sînt atît de mari, încît ia naștere un veritabil diabet cloruro-sodic.

Pierderile mari de sare se explică prin lipsa hormonului mineral, ceea ce face ca NaCl să nu se mai resoarbă la nivelul tubului. Pierderile progresive de sare dau naștere primului stadiu al carenței cloruro-sodice, caracterizat prin astenie, anorexie, adinamie și hipotensiune arterială.

Scăderea progresivă a cantității de sare micșorează tensiunea osmotică a lichidului extracelular și ca urmare o parte din apă trece în celule. În felul acesta, la deshidratarea produsă prin pierderea hidro-minerală de la nivelul rinichiului se mai adaugă încă și o altă pierdere de apă prin trecerea ei în celule. Această considerabilă deshidratare extracelulară accentuează hipotensiunea, mergînd spre tabloul marii insuficiențe suprarenale.

Scanned with OKEN Scanner

Toate aceste date, subliniate în diferitele forme de declorurări ale organismului, provoacă o oarecare confuzie asupra sindromului de carență clorurată descris la începutul acestui capitol. De asemenea, în cursul expunerii, s-au întrepătruns noțiuni ca : declorurare, deshidratare și azotemie. De aceea, revenind asupra sindromului de carență cloruro-sodică, subliniem că el trece prin trei faze evolutive. Este de netăgăduit că orice declorurare este în același timp și o deshidratare. Sindromul începe totdeauna printr-o declorurare urmată de o deshidratare, care i se suprapune și se accentuează în timp, pentru a trece în cele din urmă în coma hipocloremică, cum o numește Porges.

Într-un prim stadiu, carența cloruro-sodică îmbracă aspectul clinic al asteniei addisoniene. În a doua fază, caracterizată printr-o accentuare a deshidratării extracelulare, apar celelalte semne ale acestui sindrom, pe care-l vom descrie mai departe, iar în ultimă fază, cînd pierderile minerale și apoase devin maxime, somnolența se accentuează, apar vărsături incoercibile, hiporeflectivitate, starea toxică se agravează, azotemia crește și se instalează coma prin deshidratare și azotemie. În sindromul cloropeniei, deshidratarea este veriga care face legătura între declorurare și azotemie. Declorurarea este începutul, iar azotemia este ultima fază clinică a deshidratării. Din această cauză, noțiunea de azotemie cloropenică nu mai corespunde realității fiziopatogenice, deoarece nu este produsă prin declorurare, ci prin lipsa de apă.

HIPERCLOREMIILE

Hipercloremiile acidotice pot să apară în următoarele condiții :

a) intoxicația cu clorură de amoniu ; *b*) ca o complicație a întrebuințării rezinelor și *c*) datorită inhibării anhidrazei carbonice. Clorul fiind un halogen, ori de cîte ori este în exces indiferent din ce motiv, produce acidoză.

Intoxicația cu clorură de amoniu apare la bolnavii cardiaci cu leziuni renale care au fost tratați vreme îndelungată cu acidificante (clorură de amoniu) și se traduce prin : stupoare accentuată, hiperpnee, azotemie moderată și scădere a CO_2 plasmatic.

Administrarea de soluție bicarbonatată izotonică în cantitate de 1 500—7 000 ml înlătură accidentul. Reprezentarea grafică a acestui sindrom este aceea din fig. 43.

Scanned with OKEN Scanner

b) În cazul tratamentului cu rezine schimbătoare de cationi, se pot ivi accidente hipercloremice, de obicei mai frecvente și mai grave la indivizii cu tulburări renale, și prezentînd simptome identice cu cele din intoxicația cu clorură de amoniu. Uneori se mai adaugă și semne de carență potasică, deoarece schimburile se fac mai repede cu K decît cu Na și rezinele se saturează întîi cu K.

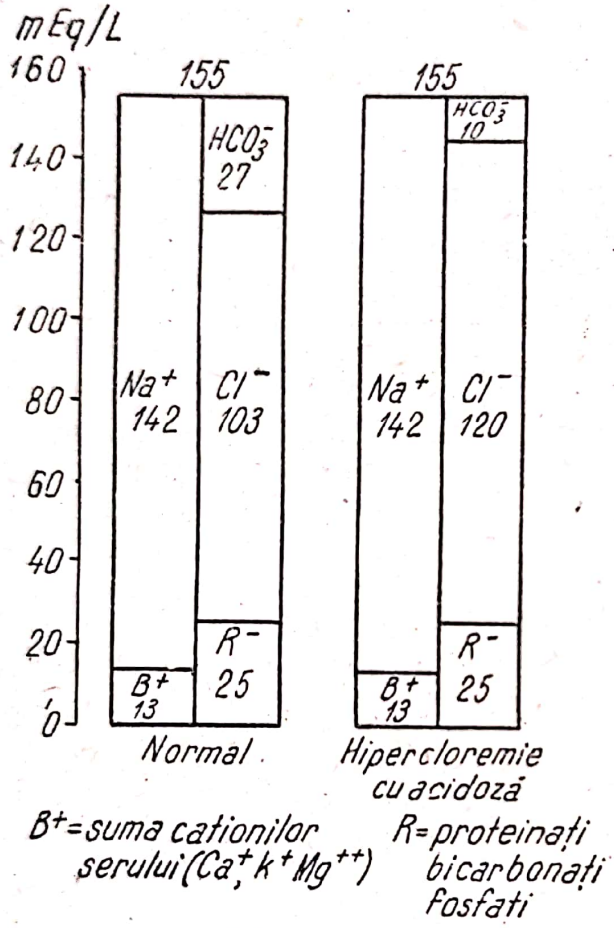


Fig. 43. — Aspectul grafic al acidozei în intoxicația cu clorură de amoniu.

Prin rezinele schimbătoare de cationi se urmărește corijarea perturbărilor balanței hidro-electrolitice a organismului (7).

Toată acțiunea lor se bazează pe proprietatea ce o au de a elibera un ion și de a capta în locul lui altul.

După Hazard, această acțiune se schematizează în următoarea formulă :

$$C.E.R.—COOH + ClNa \rightarrow$$
$$\rightarrow C.E.R.—COONa + HCl$$

Rezinele întrebuințate *per os* captează principalii cationi și anume Na și K, atît pe cei conținuți în alimente, cît și pe cei proprii ai secrețiilor digestive (2). Astfel captați, cationii nu mai străbat mucoasa digestivă și sînt eliminați prin scaun. Această masivă captare a cationilor principali din organism realizează în scurt timp un bilanț negativ pentru ei.

Deficitul de Na și de K al umorilor se însoțește de un exces de clor, deci de o acidoză. De aceea, bolnavii supuși unui tratament cu rezine vor primi zilnic 3—4 g de clorură de sodiu.

În toate cazurile de retenție sodică sau potasică, produsă prin edem cardiac, ciroze, administrări excesive de soluții clorurate, prin tratamentul cu ACTH, cortizon sau DOCA, aso-

cierea tratamentului rezinic poate realiza o reechilibrare hidro-electrolitică (12). Eliminările mari de sodiu şi de potasiu pot produce, după un tratament necontrolat, un sindrom de carenţă sodică, de hipokaliemie, dar şi de acidoză prin hipercloremie. Întrebuinţarea rezinelor acide măreşte acidoza organismului, aşa cum se poate observa şi din formula de mai sus, dar totodată, prin excesul de Cl umoral, măreşte diureza şi înlătură edemele. Activarea diurezei măreşte însă la rîndul ei pierderile de potasiu, aşa încît la întrebuinţarea rezinelor acide, clinicianul trebuie să fie gata să preîntîmpine sindromul de carenţă potasică.

c) Hipercloremia acidotică apare în timpul întrebuinţării sulfamidelor sau a diamoxului la cardiaci, datorită înhibării anhidrazei carbonice. Sulfonamida produce o diureză crescută de apă, de bicarbonaţi de potasiu şi de sodiu. Datorită acestor pierderi mari de bicarbonaţi de sodiu şi de potasiu se naşte o acidoză prin exces cloremic. În acest caz, anhidraza carbonică este blocată de sulfamidă — acetozolamidă (diamox) — şi se produc pierderi mari de alcalii. Hipercloremia acidotică prezintă un tablou clinic identic cu cel descris în intoxicaţia cu clorură de amoniu.

Datele expuse mai sus arată raportul care există între pierderea de clor sau de clorură de sodiu şi apă ; ele arată cum excesul de clorură de sodiu măreşte spaţiul extracelular, adică produce o retenţie hidrică lacunară, un edem subclinic. Echilibrul sării este legat de trei elemente : *1*) de aportul alimentar, *2*) de integritatea tubului renal şi *3*) de integritatea funcţională suprarenală (dezoxicorticosteron). Din cauza unei ingestii bogate de sare, a unei resorbţii tubulare mari, spaţiile extracelulare se îmbogăţesc cu NaCl şi astfel poate lua naştere edemul. Edemele care apar în urma administrării îndelungate de hormon mineral suprarenal asociat cu sare sînt şi ele o mărturie a balanţei pozitive de sare.

Excedentul sărat ia naştere în organismul ale cărui eliminări renale sînt diminuate în urma unei afecţiuni cardiace, hepatice sau renale sau în bolile postoperatoare, cînd alimentaţia este pur parenterală şi cînd se administrează soluţii de clorură de sodiu în cantităţi mari.

Excesul cloruro-sodic produce hipertonia lichidului şi mărirea spaţiului extracelular. În acest stadiu, bolnavii prezintă un preedem postoperator, ei se plîng de uscăciunea gurii, anorexie, greaţă, oligurie, sete intensă. Constantele umorale arată hidremie, hematocrit scăzut, NaCl crescut în plasmă.

Scanned with OKEN Scanner

Din aceste date se poate conchide că, în reglarea bilanțului sării, rolul important îi revine rinichiului. Sistemul nervos central are aici un rol minim. Astfel, nu avem decît să reamintim că lipsa sării din organism creează o stare de inapetență, chiar de anorexie, ceea ce face ca bolnavii să se hrănească mai puțin și ca atare să ingereze o cantitate mai mică de sare. Dimpotrivă, în cazul unei rețineri excesive de sare, bolnavul poate ingera mai departe sare, fără a manifesta un semn de intoleranță sau de refuz conștient.

BIBLIOGRAFIE

1. **Baron A.** — *Sem. des hôp. Paris*, 1949, nr. 16, p. 689—693.
2. **Célice, Plas F., Pocidalo S., Lelue R., Jeanson F.** — *Thérapie*, 1953, nr. 3, p. 218.
3. **Elman R.** — Maladie postopératoire, Congresul de chirurgie, Ed. Masson, Paris, 1951.
4. **Elman R., Schatz A. B., Keating E. R., Wechselbaun E.** — *Annals of surgery*, iulie, 1952, vol. 136, nr. 1, p. 111—131.
5. **Fourvel N.** — Elimination urinaire comparée du Cl et du Na, Thèse, Toulouse, 1934.
6. **Haden E. et Orr I.** — *J. exp. Med.*, 1923, vol. 38, p. 55 și 1926, vol. 44, p. 435. *Surg. Gyn. and Obst.*, 1928, vol. 37, p. 465, *J. Med. Ass.*, 1924, vol. 82, p. 197.
7. **Hazard I.** — *Sem. des hôp. Paris*, 1952, nr. 43, p. 1 260.
8. **Jacobsohn A. L., Ostachowa W. K.** — *Acta med. scand.*, 1936, vol. 87. nr. 1, p. 114—125.
9. **Mach S. R.** — Les troubles du métabolisme du sel et de l'eau, Ed. Masson, Paris, 1946.
10. **Mach S. R.** — *Presse Médicale*, martie, 1935, nr. 9, p. 421.
11. **Mach S. R., Mach Ev.** — *Schw. med. Woch.*, 1947, nr. 24, p. 53.
12. **Naegeli H., Mach S.R., Mach Ev.** — *Sem. des Hôp. Paris*, 1953, nr. 29, p. 1 959.
13. **Schwartz B. W., Relman S. A.** — *JAMA*, 10 aprilie 1954, vol. 154, nr. 15, p. 1237.
14. **Sanchez V., Gonzales P.** — *La méd. Ibera*, dec. 1934, nr. 12, p. 564.
15. **Pasteur Vallery-Radot P.** — Études sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques, Thése, Paris, 1918.
16. **Schemm F. R., Camara A. A.** — *Circulation*, 1955, vol. 11, nr. 3, p. 412—421.
17. **Danowski S. T., Mateer B. E.** — *An. Int. Med.*, 1956, nr. 43, p. 643.
18. **Forbes B. I., Lewis M. A.** — *J. Clin. Invest.*, 1956, nr. 6, p. 596.
19. **Edelman S. I.** — *J. Clin. Invest.*, 1956, nr. 5, p. 502.
20. **Reid F. A.** — *J. Labor. and Clin. Med.*, 1956, nr. 48, p. 63.
21. **Barger C. A.** — *Metabolism*, 1956, nr. 4, p. 480.
22. **Dreiling A. D., Janowitz D. H.** — *Gastro-Ent.*, 1956, vol. 30, nr. 3, p. 382.
23. **Demidova P. N., Maslenikova G. M., Kacianova Z. V.** — *Hirurghiia* 1944.4. 30.
24. **Dultin M. S.** — *Sovetskaia mediţina*, 1937, 14, 24.
25. **Djavadian N. S.** — *Kliniceskaia mediţina* 1951, 9, 71.
26. **Semenova K. N,** — *Kliniceskaia mediţina*, 1949, 5, 26.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al X-lea

BILANȚUL SODIULUI

Din cele expuse pînă acum, s-a putut observa că dintre toți ionii spațiului extracelular, sodiul se află în cantitatea cea mai mare. Deși în mod obișnuit noțiunea de ion Na^+ este strîns legată de cea de ion Cl^-, în lichidul extracelular nu se constată un raport egal între Cl^- și Na^+.

Din tabelul care sintetizează totalitatea mEq/l de plasmă, reiese că pentru 103 mEq/l Cl^- se găsesc 142 mEq/l Na^+. Aceste date explică reacția ușor alcalină a sîngelui normal și arată de ce în momentul în care în umori se află un număr egal de mEq Cl^- și de mEq Na^+ există acidoză.

Trebuie să subliniem că o parte din sodiul umoral se află în combinație cu alți acizi în afară de HCl.

PROPRIETĂȚILE FIZIOLOGICE ALE SODIULUI

1. Sodiul este un ion hidrofil, de aceea participă activ la menținerea balanței hidrice.
2. Sodiul intervine în menținerea echilibrului osmotic al plasmei și al lichidului interstițial.
3. El ia parte la menținerea echilibrului acido-bazic al organismului.
4. Sodiul este antagonist al K^+. Hipernatremia antrenează o pierdere de potasiu.

Cantitatea de sodiu ingerată este variabilă. Sarea fiind introdusă în organism cu alimentele, cantitățile de sare alimentară ingerate variază după obișnuințele alimentare ale fiecărui individ în parte.

Scanned with OKEN Scanner

Nevoile de sodiu ale organismului omenesc sînt puțin cunoscute. Se admite în general că o ingestie zilnică de 4—5 g de sodiu acoperă cerințele organismului unui adult. Acestea sînt mai mari la tineri și la femeile în perioada de gestație sau de lactație.

Absorbția digestivă a sodiului se face mai ales în intestinul subțire și mai puțin în intestinul gros. Sodiul este absorbit în intestin în cea mai mare parte prin spațiile interstițiale și numai o foarte mică cantitate prin celulele mucoasei. Absorbția sodiului din intestin se datorește diferenței osmotice ce se creează între lichidul intestinal, cu o concentrație osmotică mare, și lichidul interstițial, cu o concentrație slabă electrolitică. Dacă sodiul este în exces în lumenul intestinal, se produce un aflux mare lichidian din interstiții, pentru ca apoi, cînd presiunea osmotică a chimului intestinal devine mai mică decît a lichidului interstițial, să înceapă resorbția de sodiu.

Aceste schimburi între lumenul intestinal și lichidul interstițial, prin intermediul peretelui intestinal, stau la baza aplicării perfuziilor intestinale ca mijloc terapeutic pentru echilibrarea tulburărilor hidrice ale organismului.

Durata necesară resorbției sodiului în intestin a fost evaluată la aproximativ 3 ore. Cercetările cu sodiu radioactiv au stabilit că cea mai mare cantitate se resoarbe în intestinul subțire și numai o cantitate foarte mică în stomac și în intestinul gros.

Toxicitatea. Sodiul nu este toxic. Cînd survin însă tulburări mari în echilibrul acido-bazic și în economia hidrică, acest cation devine toxic.

Excreția sodiului se face îndeosebi prin rinichi. O cantitate mică se elimină și prin sudori.

Eliminările renale variază în funcție de alimentație. Dacă ingestia este bogată în sare, eliminările renale sînt și ele mari, iar dacă alimentația este lipsită de sare, eliminarea renală este foarte redusă. În cazul unei ingestii bogate de sodiu, rinichiul crește diureza, eliminînd chiar mai mult sodiu decît s-a ingerat. Înainte de a se elimina pe cale renală, surplusul de sodiu este fixat în țesutul conjunctiv interstițial. Această depozitare tisulară inițială este strict necesară pentru ca rinichiul să se adapteze noului regim funcțional.

Eliminarea sodiului pe cale digestivă — fecale — este neînsemnată. Aceasta este cu atît mai important de subliniat, cu cît toate secrețiile diverselor segmente sînt bogate în sodiu. Resorbția de sare în intestinul gros este foarte mare.

Scanned with OKEN Scanner

Eliminări mari de sodiu prin fecale apar numai în diareele duodenale şi jejunale şi în cazul întrebuinţării răşinilor acide schimbătoare de cationi. În genere, în diareele obişnuite se pierd 4—5 g de sare pe zi. În acelaşi timp cu pierderile de sare se elimină în cantităţi egale bicarbonaţii de sodiu. Prin aceste spolieri de sare şi de bicarbonaţi de sodiu, se produce în diaree şi o deshidratare extracelulară cu acidoză.

TULBURĂRI ALE BALANŢEI SODIULUI

Bilanţul negativ. Sodiul poate scădea într-o serie de afecţiuni în care clorul sanguin rămîne în exces, producîndu-se astfel o acidoză prin hipercloremie.

Această scădere apare în diareele duodenale şi jeunale, în care se spoliază organismul de sodiu; mai apare, cînd se administrează răşini acide, în caz de insuficienţă suprarenală, de intoxicaţie cu sublimat, de ocluzie intestinală înaltă, precum şi în stări de caşexie sau de diabet grav. În aceste cazuri, scăzînd bazele alcaline ale umorilor, rămîne în exces clorul, după cum arată fig. 43.

Prin lipsă de sodiu se instalează aşa-numitul *sindrom de hiponatremie.*

Hiponatremia experimentală a fost obţinută de Darrow prin epuizarea depozitelor de sodiu ale organismului în urma administrării intraperitoneale de glucoză. Această spălare peritoneală cu soluţie de glucoză produce o hiponatremie, o scădere a tensiunii osmotice plasmatice, din care cauză o parte din apa extracelulară trece în celule. În acest fel, se poate ajunge la o hemoconcentraţie, la hipotensiune arterială şi la scăderea debitului sanguin, la semnele clinice ale unei deshidratări extracelulare cu acidoză sau la o dishidrie (deshidratare extracelulară şi hiperhidratare celulară). În clinică se poate obţine un sindrom de hiponatremie prin dializă intestinală prelungită sau prin spălături gastrice cu soluţie de glucoză 5% (5′).

Sindromul de hiponatremie, cu deshidratare extracelulară se întîlneşte în insuficienţa corticosuprarenală sau în nefritele nefronului distal, în diabetul zaharat cu acidoză, în cazul unei secreţii mari gastro-intestinale, în transpiraţii bogate ca şi în pierderile lichidiene din arsuri.

În afara acestor hiponatremii, se cunosc altele datorite unei rigidităţi osmotice a membranei celulare, cum sînt hiponatremiile bacilarilor, ale carenţaţilor şi ale bolnavilor cu pierdere

Scanned with OKEN Scanner

potasică la care sodiul a pătruns în celulă spre a lua locul potasiului. În toate aceste cazuri se pare că scade activitatea osmotică a celulei și chiar dacă se administrează sare, hiponatremia continuă să existe.

Fără această „hipoosmolaritate celulară cronică" cum o numesc Winkler și Crankshaw nu s-ar putea explica hiponatremia, întrucît orice pierdere de apă din vase este izoosmotică. În aceste cazuri numai administrarea de potasiu reechilibrează hiponatremia.

Hiponatremia poate fi deci consecința unei pătrunderi crescute de sodiu în celule, cum se întîmplă și în intoxicația cu apă a bolnavilor anemici sau oligurici la care se administrează lichide. La bolnavii chirurgicali operați, hiponatremia poate fi dată de diluarea Na^+ prin lichidul extracelular crescut (5′). O altă hiponatremie este cea întîlnită în hiperlipemiile diabetice, nefrotice sau în glomerulo-nefrozele lipoidice. În aceste cazuri, administrarea de sodiu nu este necesară (27).

Un aspect cu totul deosebit îl realizează unele hiponatremii la care însă depozitul de sodiu este crescut. Acest sindrom se întîlnește în insuficiențele renale, în insuficiența cardiacă cronică ireversibilă, în nefroză. Cu toată hiponatremia, administrarea de sodiu aduce după sine, în aceste cazuri, agravări ale edemelor. De multe ori, semnele clinice nu respectă această împărțire didactică a hiponatremiei. Factori multipli se îmbină, dînd naștere astfel unor hiponatremii mixte, cum le numește Danowski. Pentru a avea imaginea completă a acestui sindrom, redăm după Danowski și colaboratorii (5) tabelul sinoptic al sindromului de carență sodică (tabelul IV).

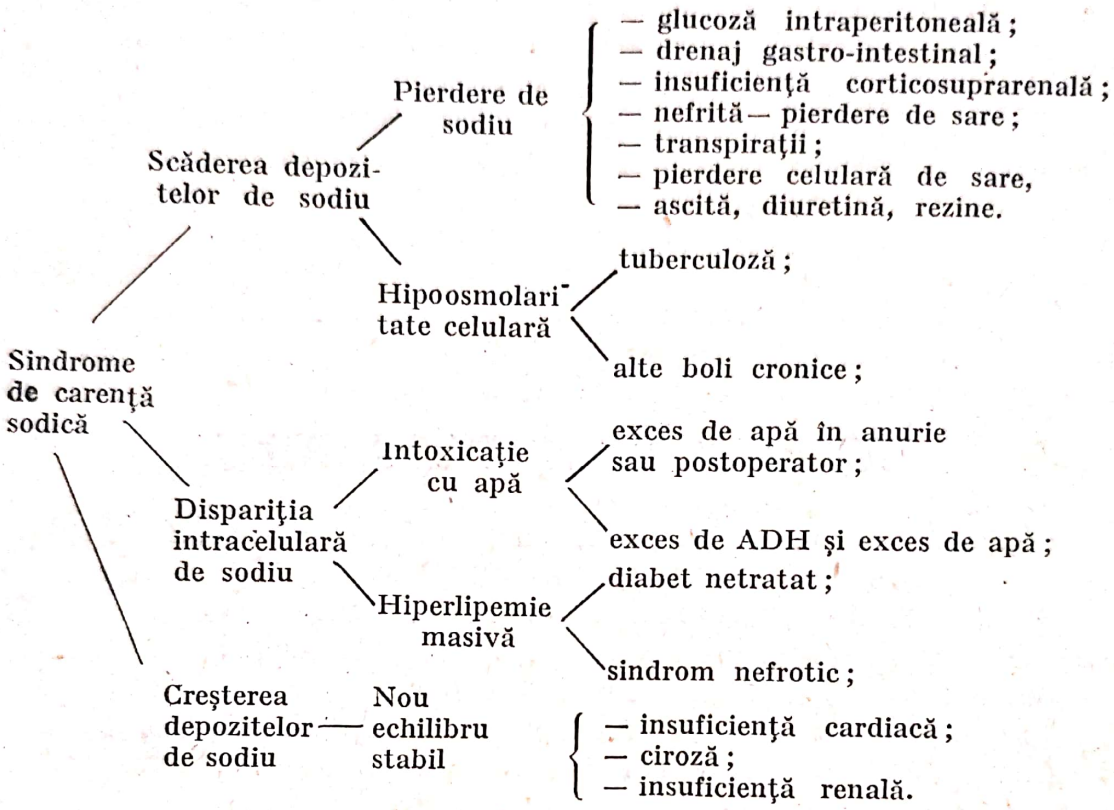
Bilanțul pozitiv. Alcaloza sau excesul de bicarbonat de sodiu apare în umori în caz de declorurări produse prin vărsături, prin diuretice mercuriale, prin puncții repetate ale lichidelor de ascită etc. Cantitatea de bicarbonați din umori crește prin mărirea ventilației pulmonare. Excesul de alcali rezultat din această hiperventilație urcă cifra de bicarbonați, cu alte cuvinte se instalează o alcaloză rezultată din eliminarea crescută a acidului carbonic.

Un sindrom analog celui alcalozic este întîlnit în caz de lipsă potasică.

Echilibrul sodic poate fi deci menținut prin schimburile continue de apă și de electroliți dintre spațiul extracelular și cel celular, pe de o parte, și dintre sînge și nefron pe de altă parte. Resorbția tubulară de sodiu este reglată de hormonul antidiuretic hipofizar și de corticosteroizii suprarenali.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IV



În clinică, excesul sodic poate fi rezultatul a trei mecanisme (23):

1. deshidratare (deshidratarea din stenoza pilorică, deshidratarea copilului şi a bătrînilor);

2. administrare excesivă de soluţii alcaline în tratamentul diferitelor acidoze şi mai ales al celei diabetice şi

3. dezechilibrul mecanismului de reglare a natremiei (encefalite, leziuni cerebrale etc.).

Capitolul al XI-lea

METABOLISMUL POTASIULUI

Potasiul este electrolitul caracteristic spațiului celular, el este prezent în organism în cantitate de 140 g, din care 2,5 g în lichidul extracelular, corespunzînd unei concentrații de 18—20 mg°/$_{oo}$ sînge, iar restul de 137,5 g în celule. Cantitatea de potasiu din plasmă, exprimată în mEq, este egală cu 5 mEq la °/$_{oo}$ de ml plasmă. Ținînd seama de faptul că potasiul este uniform răspîndit în întregul spațiu extracelular, vom putea evalua cu ușurință cantitatea totală de K din spațiul extracelular la 60 mEq. Cantitatea globală de potasiu din organism este evaluată la 4 460 mEq, adică 0,25% din greutatea corporală.

Potasiul posedă următoarele proprietăți fiziologice :

1. Este ionul celular și, datorită concentrației în care se află, ia parte la procesul de circulație al apei din organism.
2. Este strict necesar fenomenului de creștere.
3. Este indispensabil în sinteza glicogenului și a unor proteine.
4. Este un diuretic — pentru fiecare g de K se elimină 2 g de Na — de aceea regimurile de sudație (bogate în K) își găsesc aplicația în nefrite.
5. Intervine în transmisia neuro-musculară.
6. Intervine în secreția de acetilcolină și prin aceasta în secreția de adrenalină.
7. Intervine în contracția musculară.
8. Este antagonistul sodiului.

Alimentația obișnuită procură cele 3—4 g de K care constituie cantitatea zilnică necesară pentru acoperirea nevoilor potasice. Printre alimentele cele mai bogate în potasiu, locul

de frunte revine crudităților (fructe, salate verzi, legume), cartofii, laptele și pîinea sînt de asemenea foarte bogate în K. În perioadele de creștere, nevoile potasice sînt mai mari; s-a demonstrat experimental cum lipsa de K oprește creșterea. Pentru un adult cu o alimentație echilibrată, chiar o ingestie de 0,50 g de K pe zi este suficientă pentru a satisface bilanțul organismului.

Cea mai mare parte din potasiu — 90% — se elimină prin urină, dar cu toate aceste pierderi mari, atîta vreme cît individul continuă să se alimenteze, balanța potasiului rămîne echilibrată. O cantitate mai mică de 10—15% se elimină prin scaun, pentru că cea mai mare parte este reabsorbită în intestin; în timp ce, sucul gastric conține 18 mEq/l K, în sucul intestinal se mai găsesc doar 6—10 mEq/l.

Sînt însă momente din viața individului cînd pierderile de potasiu prin urină sînt mai accentuate, cum se întîmplă la traumatizați, la operați, la bolnavii care suferă emoții mari. Chiar și o operație simplă poate împinge pierderea urinară de K pînă la cifre de 6—8 g în 24 de ore.

Cercetări recente au arătat că pierderea urinară de K este paralelă cu excreția crescută de 17-cetosteroizi. Aceste date au făcut să se susțină că, în boala operatoare, în care, fără îndoială, există o secreție crescută de hormoni suprarenali, pe lîngă resorbția crescută de sare se mai accentuează și pierderea potasică.

Datele experimentale arată că, în cursul administrării concomitente de sare și de mineralocorticoizi, se produce o supraîncărcare interstițială de sodiu și se accentuează pierderile urinare de potasiu.

RAPORTUL DINTRE SODIU ȘI POTASIU

Între cei doi ioni, Na^+ și K^+, primul extracelular și al doilea intracelular, se află membrana celulară care, în unele condiții, lasă să treacă Na^+ în celulă și invers permite ieșirea K^+.

În cazurile de pierderi potasice, o parte din sodiul extracelular pătrunde în celulă spre a înlocui K pierdut și astfel ia naștere sindromul de hiponatremie (20) pe care l-am descris mai sus.

Administrările crescute de sodiu urcă numai trecător natremia.

Scanned with OKEN Scanner

Raportul dintre K^+ extra- şi cel intracelular. Între K^+ intracelular şi cel extracelular se află un raport care se modifică în funcţie de activitatea oxidativă a celulelor. Cele două lichide aflate de o parte şi de alta a membranei celulare, adică lichidul interstiţial şi lichidul celular, prezintă o concentraţie deosebită a acestui cation. Astfel, în vreme ce lichidul extracelular are o concentraţie de K^+ numai de 5 mEq/l, apa celulară are o concentraţie de 140 mEq/l. Această mare diferenţă electrolitică dintre conţinutul potasic al apei extracelulare şi al celei celulare este păstrată în stare normală, iar trecerile de K^+ dintr-un sector lichidian într-altul se fac cu un consum mare energetic. Aceasta dovedeşte că schimburile prin membrana celulară nu sînt în funcţie de dializă sau de concentraţia osmotică, ci sînt efectul unor mari transformări chimice sau enzimatice. Schimburile ca şi diferenţele ionice dintre interstiţii şi celule se menţin numai prin arderile glucidice eliberatoare de energie.

Încărcarea cu glicogen este însoţită de o creştere a concentraţiei potasiului celular, în vreme ce o mobilizare a glicogenului se face cu pierdere de K. Aceste procese se produc pe seama K extracelular, care diminuează în cazul încărcării celulei cu glicogen şi creşte în cazul eliberării glicogenului celular, cînd scade cantitatea potasiului din celulă. În toate aceste procese intervin fosforilările enzimatice coordonate de activitatea cortexului adrenal. Schimburile au loc între K extra- şi cel celular independent de concentraţia lor dintr-un sector lichidian sau dintr-altul.

Aceste date arată că aşa-zisa impermeabilitate ionică a membranei celulare este numai aparentă. Trebuie să adăugăm că în păstrarea raportului dintre K extracelular şi cel celular intervine şi starea funcţională a rinichiului şi activitatea tubului renal.

Raportul echilibrat dintre K extracelular şi cel celular este păstrat atîta vreme cît echilibrul glucidic al organismului şi activitatea enzimelor fosforilante este normală. La echilibrul acestor factori ia parte activă parenchimul hepatic. În alterările grave hepatice, potasemia scade progresiv, scădere ce merge paralel cu sărăcirea ficatului în glicogen. În acelaşi timp creşte eliminarea renală de K.

Rinichiul elimină orice exces potasic din lichidul extracelular. Trebuie să subliniem că eliminările urinare de potasiu nu sînt economisite, chiar dacă concentraţia K extracelular este mult scăzută. Raportul potasic pe de o parte şi de alta

Scanned with OKEN Scanner

a membranei celulare poate fi deci schimbat prin: a) prăbuşirea „pompei chimice" enzimatice; b) prin alterări în activitatea tubulară; c) prin acţiune hormonală (vezi capitolul al XVII-lea) şi d) prin sărăcirea ficatului în glicogen.

Raportul dintre sodiu şi potasiu. Am arătat mai sus cum, prin activitatea chimică celulară, schimburile între cei doi ioni se fac continuu. Datele experimentale (2, 3) au demonstrat că în muşchiul animalelor ţinute la dietă fără K pătrunde Na^+, a cărui eliminare se face apoi abia în 10—12 zile de la începutul administrării de K. Sodiul pătruns în celulă este rapid echilibrat de sarcinile electrice negative ale proteinelor, de CO_3H^- şi de fosfaţi. Toate aceste pătrunderi şi ieşiri de electroliţi în şi din celulă sînt însoţite de un mare consum energetic. Astfel, ieşirea din fibra musculară a 1,5 mg de K şi pătrunderea sodiului în locul lui se face cu un lucru mecanic de 4 000 g/cm. Cercetările cu izotopi $^{24}Na^+$ şi $^{42}K^+$ (2 şi 10) au arătat că ieşirile şi intrările de K şi de Na se fac fără încetare, dar că ele sînt crescute în timpul excitării electrice a muşchiului sau a nervului. Cu tot afluxul de Na către interiorul celulei există un alt flux de Na^+ către exterior, flux ce este independent de concentraţia de Na^+ a lichidului pericelular, care poate fi scăzută sau crescută.

Cantitatea de Na ce iese din celulă este egală cu cea care intră în celulă. Existenţa acestui flux ionic într-un sens sau în altul, independent de concentraţie, a făcut pe Conway şi Keynes (2, 3, 10) să introducă noţiunea de „pompă chimică" ce ar exista la nivelul celular şi al cărei debit ar fi reglat de un consum energetic.

Diferenţa de concentraţie electrolitică dintre spaţiul extracelular şi cel celular ca şi fluxul ionic într-un sens sau altul, independent de concentraţia ionică a mediului percelular sau a celui celular se menţin continuu atîta vreme cît este prezentă glucoza. Lipsa glucozei suprimă „pomajul ionic" şi pe cele două feţe ale aşa-zisei membrane celulare se stabilesc concentraţii ionice egale — transmineralizare.

Trecerile ionice (K^+ şi Na^+) şi, îndeosebi, trecerile de K din celulă, în spaţiul pericelular ar fi favorizate de activitatea enzimatică ce ar desface legătura dintre K şi un compus al fermentaţiei glucidice. Acest „pompaj chimic" este posibil numai datorită „penetraţiei activate" prin enzimele celulare (6).

Într-adevăr, simpla trecere a unui mOsM de K din interstiţiu în celulă se face cu consumul unui mOsM de glucoză (18). Orice alterare a metabolismului glucidic, orice scădere

Scanned with OKEN Scanner

a conținutului de glucoză celulară este urmată de o ieșire crescută de K din celulă. Variații în raportul dintre K extracelular și cel celular pot apărea și în mod normal în timpul contracției musculare. Astfel, în plin efort muscular, K extracelular crește. Deplasările K din celulă sau înspre celulă se fac cu modificări ale glicogenului. Un consum mare de glicogen — ca în efortul fizic — se însoțește de o hiperpotasemie realizată în dauna concentrației potasice din celulă. În schimb, depozitările celulare de glicogen se produc concomitent cu o creștere a concentrației celulare de K.

În creștere (1) și în glicogeneză se naște o hipopotasemie prin deplasarea K extracelular spre celulă. Fenomenul invers, adică al distrugerii celulare și al glicogenezei, este caracterizat prin hiperkaliemie.

Irigația organelor, hipoxia, acidoza, sînt elemente ce pot strica raportul dintre potasiul extra- și cel intracelular. În asemenea condiții, „pompa chimică" celulară lucrează defectuos, Na^+ pătrunde în celulă, iar K^+ iese în lichidul pericelular.

Prin fixarea glicogenului o dată cu potasiul, concentrația potasiului celular devine dependentă de procesele de fosforilare stăpînite de activitatea cortexului suprarenal.

Administrările de glucoză măresc reținerea celulară de K și produc o hipopotasemie (13, 14). Adrenalina crește glicemia și potasemia. Prin aceste procese de fixare glicogenică, de trecere a glicogenului prin membrana celulară, de fosforilizare necesară sintezelor, celula poate să ia din mediul înconjurător K, chiar dacă acesta se află într-o foarte slabă concentrație.

Consumul mare energetic necesar schimburilor ionice de la nivelul membranei celulare arată că acest proces este activ și nu este un simplu schimb osmotic. La aceste transformări ionice iau parte procesele de fosforilizare, enzimele și transportorii de hidrogen. Dar aceste noțiuni mai includ și un alt aspect foarte valoros din punctul de vedere al echilibrului hidric. Trecerile Na^+ prin membrana celulară se fac nu sub forma unui ion hidratat, ci sub forma unui complex neionizat, adesea ca o sare a unui fosfat, iar alteori ca un complex obținut prin absorbție, ca un catalizator respirator. Complexul fosfatic ar fi dotat cu o mare cantitate de energie, care este degajată în momenul ruperii lui enzimatice, necesară eliminării sodiului celular. În schimb, oxidarea complexului format cu o enzimă respiratoare reprezintă legătura dintre lucrul osmotic și energia electrică, știut fiind că potențialul unui lichid este diferit în

Scanned with OKEN Scanner

funcție de variabilitatea concentrației în H-ioni. Pe calea enzimelor, cortexul adrenal dirijează permeabilitatea membranei celulare pentru Na^+ și K^+. În cazul insuficienței cortexului adrenal, excitabilitatea neuro-musculară și metabolismul hidrocarbonat și cu el echilibrul potasic sînt alterate. În acest caz, se nasc dureri vii musculare cu caracter reumatic (Verzar) datorită, se pare, potasiului aflat liber în mușchi, din cauza schimburilor celulare anormale, determinate la rîndul lor de o tulburare enzimatică pe care o restabilesc numai hormonii cortexului suprarenal. Așadar, reglarea raportului Na/K, activitatea enzimatică celulară și, ca atare, transformările chimice de la nivelul membranei celulare „dirijează" schimburile electrolitice dintre spațiul extracelular și cel celular. Raportul Na/K, pe de o parte, este tot atît de strîns ca și raportul K/Ca. Așa cum am subliniat mai sus, sodiul este reținut în efort muscular, în timp ce se eliberează în exces K. Acidoza de efort, ca și acidoza inflamatoare sau metabolică, strică echilibrul „pompei chimice" celulare, modifică structura celulară, mobilizează Ca interstițiului, ușurînd astfel trecerile transparietale (capilare și celulare). Orice abatere de la normala raportului dintre K/Ca aduce schimbări în excitabilitatea neuromusculară. În acest sens, Györggyi stabilește un raport potrivit căruia se modifică excitabilitatea neuro-musculară și anume :

$$\frac{KPO_3H^-\ CO_3^{--}}{Ca^{++}\ Mg^{++}\ H^+}$$

O creștere a numărătorului, ca atare o alcaloză, are drept urmare o creștere a excitabilității mușchilor scheletali. O dată cu instalarea alcalozei crește și K seric, ca o consecință a trecerii sodiului în celule. Un fenomen asemănător se petrece în timpul efortului muscular, cînd cantitatea de Na crește în celule, iar K iese din celule și crește în sînge.

Raportul Na/K este influențat nu numai de activitatea enzimatică și metabolică a membranei celulare, dar și de activitatea tubului renal. Din acest punct de vedere, nu trebuie decît să citățm efectul hormonilor steroizi ai cortexului adrenal care produc o reținere de Na^+, o creștere a eliminării de K din celule și o eliminare exagerată de K pe cale urinară. Un efect similar se produce în orice agresiune externă (microbiană, operatoare, traumatică, medicamentoasă) asupra organismului, în care caz, eliminările de K sînt mari și reținerile de Na crescute, încît ia naștere un sindrom de lipsă potasică cu alcaloză..

O reținere de NaCl se însoțește de eliminare de K. Supraîncărcările cu mineralocorticoizi produc o reținere excesivă de NaCl în spațiul extracelular și provoacă o eliminare crescută de potasiu celular. Rinichiul nu economisește eliminările de K, funcția sa obligatorie impunînd o eliminare continuă de K, chiar dacă organismul este spoliat de acest electrolit. Pe această cale, echilibrul chimic dintre Na extracelular și K intracelular se strică, primul pătrunzînd în celulă, iar al doilea ieșind în spațiul extracelular spre a face față nevoilor de excitabilitate neuro-musculară și nevoilor metabolismului.

În reglarea raportului Na/K au un rol important glandele endocrine (26) așa cum vom arăta în capitolul respectiv. Prin terapeutica hormonală (DOCA, cortizon, ACTH), antagonismul între acești doi electroliți devine și mai evident încît modificările fiecăruia dintre ei trebuie să fie bine cunoscute de clinicieni — indiferent de specialitate — spre a putea lua, atunci cînd e cazul, o atitudine terapeutică adecvată.

Punerea în evidență a aldosteronului a adus un element nou în studiul reglării minerale a organismului. Astfel s-a arătat că o creștere a aldosteronemiei este concomitentă cu retenția de sodiu (12, 24, 15, 16). În insuficiențele cardiace, în nefroze, crește aldosteronuria. Tratamentul instituit în aceste boli, mărind eliminările de sodiu, scade în schimb aldosteronuria. În nefroze, scade aldosteronuria, după tratamentul cu ACTH și cortizon.

În boala lui Addison, aldosteronuria este absentă, în vreme ce diabetul urinar cloruro-sodic îi este caracteristic. Administrările de sodiu, în cazurile cu aldosteronurie masivă, au ca urmare o scădere a acesteia și o creștere a eliminării urinare de sodiu. De asemenea, dietele lipsite de sodiu sînt însoțite de aldosteronurie crescută.

Între aldosteron (24) Na și K există o strînsă legătură. Astfel, administrările de K măresc eliminările de aldosteron și de Na. În aceste condiții crește secreția de aldosteron (8).

La omul normal, excesul potasic din alimentație produce aldosteronurie și o natriurie crescută, precum și deshidratare. Mai mult decît atît, între concentrația umorală a sodiului și secreția de aldosteron este o strînsă corelație. Secreția de aldosteron este condiționată de echilibrul bilanțului hidrosalin; orice alterare a acestuia provoacă variații de secreție necesare reechilibrării balanței hidro-minerale.

Raportul Na/K este alterat în bolile renale, în afecțiunile digestive, în boala postoperatoare, în ciroze, în insuficiența

Scanned with OKEN Scanner

cardiacă cronică etc. În ciroze se reține sodiul, în vreme ce potasiuria este crescută. Rinichiul hepaticului cronic, al cirroticului, manifestă deci o tendință netă de a reține numai sodiul, cu potasiurie în același timp crescută. La fel acționează rinichiul și în echilibrul mineral al insuficientului cardiac. Raportul Na/K poate fi influențat de rășinile schimbătoare de cationi și de diamox, care, blocînd carboanhidraza, oprește reabsorbția tubulară de Na (4, 21, 22). Rinichiul se comportă deci în cirozele decompensate, întocmai ca în fața unei deshidratări.

Această comportare funcțională, cu economisirea eliminării de sodiu, dar cu pierderi mari de K prin urină, este caracteristică funcției renale în toate deshidratările, indiferent de originea lor. Bilanțul hidro-salin influențează la rîndu-i secreția de aldosteron.

Însuși sindromul de lipsă potasică se însoțește de o aldosteronurie crescută.

În carențele potasice se instalează, din punct de vedere umoral, o alcaloză. Darrow arată că bicarbonații de sodiu variază, în raport invers cu concentrația potasiului celular. Creșterea rezervei alcaline, în caz de carență potasică, este produsă de excesul de sodiu din umori. O dată cu creșterea sodiului umoral, clorul sanguin suferă mari modificări : trece în celule și se elimină sub formă de KCl, realizînd astfel o hipocloremie.

Încărcările cu sodiu produc o eliminare urinară de K, sporită.

În vărsăturile incoercibile se produce o pierdere de potasiu și de clor, iar sodiul, care rămîne în exces, pătrunde în celule. Sindromul Cushing realizează un exces de sodiu cu o pierdere mare de potasiu. Același fenomen se petrece și în boala postoperatoare.

În acest grup al hipopotasemiei cu alcaloză prin reținere de sodiu se încadrează deshidratările din toxiinfecțiile alimentare, din sindromele enterotoxice terapeutice, din enterite, meningite, în care vărsăturile incoercibile spoliază organismul de Cl^- și de H^+. Dimpotrivă, în cazul acelorași boli, predominanța sindromului diareic va determina o pierdere în cantități egale de Cl, Na și K, care determină o deshidratare extracelulară cu acidoză. În asemenea caz, se produc alterări ale „pompei chimice" celulare cu ieșirea K^+ din celulă și pătrunderea Na^+ în locul lui. În cursul acidozelor, indiferent de origine, sodiul pătrunde în celulă, iar K iese spre a-l înlocui.

Scanned with OKEN Scanner

Se asistă astfel la o hiperkaliemie, ce se suprapune unei acidoze.

Şi în cazul în care procesul toxic infecţios produce alterări ale peretelui capilar (tifos exantematic, reumatism poliarticular acut etc.) se naşte un edem interstiţial, o îngreunare a difuziunii gazoase către sau din celulă şi astfel apare o acidoză de natură hipoxică, hipoxie ce măreşte mai ales arderile anaerobe glucidice (hipoxidoza hipoglicotică). Prin aceste procese cresc valenţele acide. Calciul cimentului intercelular este înmuiat, se naşte astfel un dezechilibru hidric între vas şi interstiţiu, distanţa de la capilar creşte, încît asistăm la a doua fază a hipoxiei, la hipoxia disenzimatică. Dacă în etapa de hipoxie hipoglicotică schimburile celulare sînt interesate, în faza disenzimatică se produc mari perturbări în schimburile celulare ionice, căci încep să dispară diferenţele de concentraţie între electroliţii extracelulari şi cei celulari.

Dar schimburile electrolitice dintre interstiţiu şi celule (Na/K) pot fi influenţate de asemenea de modificările produse în viscozitatea conjunctivului de către hialuronidazele microbiene, în cazul cînd agentul microbian este dotat cu hialuronidaze proprii, şi de însăşi alterările celulare propriu-zise. Alterările raportului Na/K pot surveni în cursul diverselor boli, fie infecţioase, fie alergice, fie toxiinfecţioase printr-un conflict antigen-anticorp, în care anticorpii sînt autoanticorpi. În felul acesta se explică o serie de sindrome hemolitice, o serie de alterări hepato-renale parenchimatoase etc. În asemenea cazuri, alterările celulare sînt, pe primul plan, tumefacţia celulară fiind efectul pătrunderii Na în celulă şi a ieşirii potasiului în afara ei.

Expunerea succintă a raportului dintre sodiu şi potasiu lasă să se întrevadă complexitatea problemelor pe care el le ridică, precum şi posibilităţile multiple de variaţii ale acestui raport (modificări volumetrice sanguine, modificări ale peretelui capilar, modificări ale viscozităţii interstiţiului, ale celulei, alterări ale echilibrului hormonal şi ale funcţiei renale).

Mişcările sodiului pot fi evaluate prin metoda bilanţurilor. În cazul în care organismul reţine Na într-o proporţie mai mare de 150 mEq, fără ca prin aceasta să se producă o creştere a Na extracelular, se poate conchide că plusul de Na a trecut în celulă (15, 16, 19).

Aceste date, cunoscute din experienţele lui Darrow, au permis să se poată înţelege, atît boala lui Cushing, cît şi sindromul de supraîncărcare cu DOCA.

Scanned with OKEN Scanner

Variațiile cu caracter de balanță între Na și K produc modificări în echilibrul acido-bazic al lichidului extracelular.

SINDROMUL DE LIPSĂ POTASICĂ

Dacă se suprimă aportul alimentar de K, în timp ce eliminarea sa prin urină continuă să se facă, se realizează un tablou de lipsă potasică, tablou care poate fi întîlnit și într-o serie întreagă de boli.

Astfel, în diareele grave, în comele diabetice, în comele hipoglicemice, în unele insuficiențe renale, în obstrucțiile pilorice și în sindromele de hiperfuncție suprarenală, precum și în supraîncărcarea cu Na și în bolile postoperatoare, se întîlnește sindromul lipsei potasice.

Indiferent dacă este realizat experimental sau este întîlnit în clinică, sindromul lipsei potasice se înfățișează sub același aspect.

Semnele clinice. Astenia este mare, mișcările se fac greu, mușchii sînt hipotonici, putînd ajunge pînă la paralizie flască, și la abolirea reflexelor osteo-tendinoase.

În general, este interesată întîi musculatura membrelor, apoi a trunchiului. Uneori sînt prinși și mușchii respiratori.

Semnele digestive. Apar grețuri, vărsături, meteorism abdominal, ileus paralitic.

Tulburările digestive din carența potasică au fost verificate experimental pe animale din dieta cărora a fost suprimat potasiul. S-a observat cu această ocazie, că ritmul mișcărilor digestive s-a încetinit, cantitatea de lichid intestinal a crescut iar cecul a luat dimensiuni gigantice.

Administrîndu-li-se bariu, s-a constatat că substanța opacă stagnează în intestin. Tratamentul cu potasiu a înlăturat sindromul digestiv.

Semnele cardiace. Bolnavii prezintă dilatație a cordului, suflu sistolic. Pe electrocardiogramă apar următoarele modificări :

1. Subdenivelarea segmentului $S-T$ cu T inversat, cea mai frecventă modificare electrocardiografică.
2. Inversarea undei T după o prealabilă supra- sau subdenivelare a segmentului $S-T$.
3. O alungire a intervalului QT (a sistolei electrice ventriculare) cu un T foarte larg.

Scanned with OKEN Scanner

4. Uneori alterări ale undei rapide ventriculare care are un voltaj mai mic, urmată de un *T* larg, căruia îi urmează o undă *U*.

Administrările de potasiu fac să dispară toate aceste modificări electrocardiografice.

Dacă deshidratarea se accentuează, ia naştere sindromul de alcaloză metabolică cu hipokaliemie.

SINDROMUL DE ALCALOZĂ METABOLICĂ CU HIPOKALIEMIE

Accidentele nervoase consecutive vărsăturilor incoercibile cu cetoză

Semnele alcalozei metabolice hipokaliemice sînt :

Semne neurologice : tulburări ale cunoştinţei, indiferenţă, letargie, comă.

Semne musculare : diminuarea forţei şi a tonusului muscular. Semn major.

Chwostek pozitiv, crampe musculare, secuse mioclonice, nistagmus, accese tipice de tetanie.

Semne cardiace : aceleaşi ca în sindromul lipsei potasice ; aceleaşi semne electrocardiografice.

Semne inconstante : edeme periferice, ileus însoţit de greţuri şi de vărsături ; la examenul radiologic, numeroase niveluri lichidiene.

Pareză vezicală putînd determina retenţii de urină.

Respiraţii superficiale, frecvente.

Hipotensiune arterială, suflu sistolic, stare de deshidratare acută.

Semne umorale : pH alcalin, rezervă alcalină mare. Scade cloremia şi kaliemia. Sodiul creşte. Cetozemie importantă (fig. 44).

Semne chimice urinare : aciditate urinară excesivă.

Prin urină se elimină mari cantităţi de acizi cetonici, care se par că funcţionează ca anioni de înlocuire, permiţînd astfel o bună reabsorbţie renală a clorului. Asocierea unui exces cetonic cu un pH alcalin ar putea să apară ca un non sens. Tulburările mari electrolitice marchează acidoza pe care ar putea-o determina cetoza. Corpii cetonici par a nu fi toxici. Numeroase ţesuturi şi, îndeosebi, muşchii folosesc, în metabolismul lor, aceşti corpi. Numai caracterul lor anionic le

Scanned with OKEN Scanner

conferă un grad de nocivitate. Creșterea lor în alcaloza lipsei potasice este o necesitate.

Sindromul de carență potasică poate fi atribuit următoarelor cauze :

1. Aportul insuficient : în această eventualitate eliminarea potasiului prin urină continuă a se face ca în cazul unei ingestii obișnuite.

2. Eliminări urinare exagerate : în cursul diurezelor acidotice, crește poliuria în urma întrebuințării diureticelor mercuriale și a rezinelor acide.

Pierderile renale se accentuează în primul rînd în marile distrugeri tisulare ca de exemplu în perioadele febrile, în oboseala musculară mare etc.

Cercetările făcute pînă acum au arătat că există un raport fix între azotul excretat și potasiul eliminat pe cale renală. S-a dovedit astfel că, pentru fiecare gram de azot, se elimină 2,9 mEq de potasiu. Acest raport are o deosebită importanță, deoarece prin el se stabilește dacă pierderea potasică este de origine catabolică sau nu.

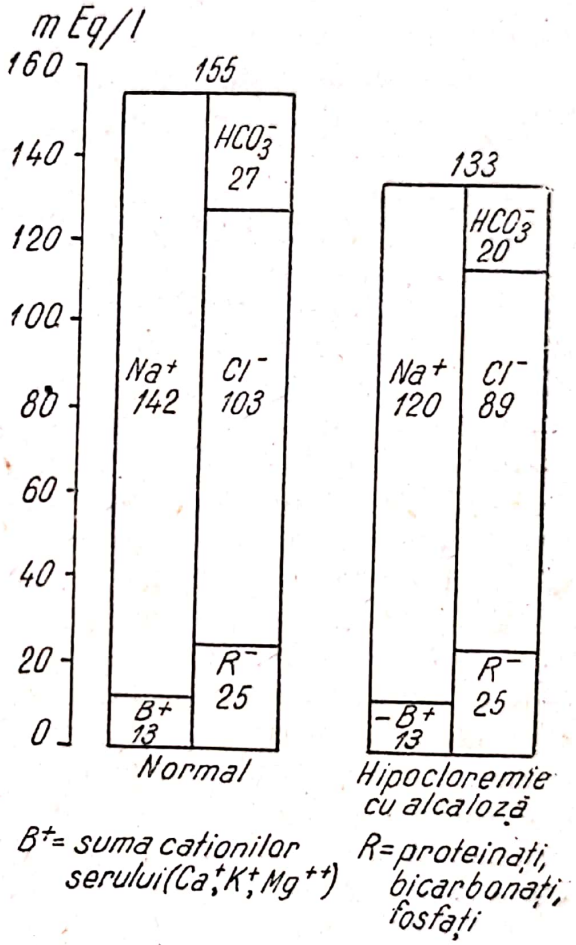


Fig. 44. — Semnele umorale în alcaloza metabolică hipokaliemică.

Pierderile renale de potasiu se fac și în perioada tardivă a deshidratărilor extracelulare. În primul timp al acestor deshidratări se elimină prin urină clorură de sodiu. Într-un stadiu mai avansat se elimină potasiu sub formă de fosfați. Eliminarea potasiului în același timp cu a fosforului marchează o fază avansată a deshidratării și anume faza celulară. În acest caz nu se pierde azot.

Sindromul carenței potasice din deshidratările extracelulare apare mai ales în momentul reechilibrării terapeutice a

deshidratării, mai ales dacă nu se administrează concomitent şi potasiu.

3. Supradozajului de hormoni mineralocorticoizi suprarenali.

4. Pierderilor pe cale digestivă : vărsături, diaree, fistule intestinale, aspiraţie duodenală sau gastrică, perfuzii intestinale etc.

5. Glicogenezei, unde se foloseşte o cantitate de potasiu extracelular care trece în celule.

6. Diluărilor lichidului extracelular prin administrări masive de soluţii izo- şi hipotonice de clorură de sodiu.

STĂRI DE HIPOKALIEMIE

A. **Hipokaliemia postoperatoare.** Se întîlnesc destul de frecvent tulburări intestinale la bolnavii operaţi. Deficitul potasic apare mai ales la bolnavii hrăniţi parenteral. În acest caz, eliminările urinare produc o hipokaliemie între a şasea şi a opta zi după operaţie. În general, este vorba de cazuri grave, la care solicitarea suprarenală este maximă. Aceasta provoacă pierderea unei mari cantităţi de potasiu. Dacă la o astfel de pierdere crescută se mai asociază şi o ingestie săracă, se realizează sindromul de lipsă potasică al bolnavului operat. Din aceste date reiese un fapt practic şi anume : alimentaţia orală trebuie să fie folosită cît mai devreme posibil la operaţi, iar la cei a căror alimentaţie este asigurată pe cale parenterală, se va corecta tendinţa progresivă la dezechilibru mineral, prin administrări intravenoase de soluţii bogate în potasiu clorură de potasiu 3,8 g, glucoză 34 g, apă distilată 1 000 g). În acest fel se remit hipocloremiile refractare la administrarea de NaCl (7).

Pierderile potasice din boala operatoare nu sînt paralele cu dezintegrările celulare, adică cu cantitatea de azot eliminată.

În general se observă chiar la bolnavii chirurgicali cu operaţii mici o pierdere de 15—25 mEq de K pe zi. De cele mai multe ori, pierderile ajung la 60—80 mEq/zi. Bolnavii grav, cu vărsături, diaree, fistule, pot pierde zilnic chiar 150—200 m Eq de K.

Bolnavii cu operaţii mici nu vor ajunge la dezechilibru potasic, atîta timp, cît îşi menţin o alimentaţie normală. Administrarea *per os* a 4—5 g de citrat de K pe zi evită accidentele postoperatoare de deficienţă potasică.

Scanned with OKEN Scanner

Din datele de mai sus se remarcă apariţia unei accentuări a pierderilor urinare de K, ca efect al suprasolicitării suprarenale. De aceea, administrările de hormoni minerali, în şocul chirurgical, pot grăbi apariţia sindromului de carenţă potasică.

B. **Deficitul potasic în comele acidotice.** Comele acidotice care au ajuns în stadiul de afectare a bazei fixe — Na — se însoţesc la început de astenia caracteristică sindromului, de lipsă cloruro-sodică. Pierderile mari cloruro-sodice, dezechilibrul osmotic care se instalează şi acidoza progresivă a organismului sînt factorii care permit unei cantităţi mari de K să iasă din celule spre spaţiul lacunar (9). Chiar şi administrările repetate şi în doze mari de insulină nu reuşesc decît să accentueze dezechilibrul mineral al comei diabetice. Marea slăbiciune musculară se intensifică treptat, apoi apare dispneea prin paralizia diafragmului şi a intercostalilor. Datorită acidozei se pierde o cantitate mare de K. Administrarea de clorură de K are un efect spectacular.

Carenţa potasică apare cu întregul ei cortegiu simptomatic în :

C. **Paralizia periodică familială**, o boală rară care afectează muşchii trunchiului şi ai extremităţilor, caracterizîndu-se prin inexcitabilitate electrică. În cursul accesului, K sanguin scade, administrările de K remit paralizia, dar la orice nouă scădere a potasiului ea reapare. Administrările de insulină, efedrină, epinefrină, şi tiroxină produc scăderi ale potasiului şi accesul îşi face apariţia. În timpul acceselor scade nu numai K sanguin, dar şi cel urinar. S-ar părea că în acces are loc o nouă distribuţie de potasiu între celule şi plasmă. În plin acces, se pierd prin urină cantităţi mari de creatină. Cînd accesul dispare, fosforul anorganic scade, iar potasiul ajunge la normal. Aceste date, asociate la faptul că sindromul se remite prin administrări de citrat de K, ne arată că, în aceste cazuri, este vorba de o perturbare nu numai în metabolismul potasiului, dar îndeosebi în cel al hexozofosfaţilor (11).

D. **Coma hipoglicemică**, produsă prin exces insulinic, în care glicogeneza şi arderile periferice cresc, reprezintă încă un caz de deficit potasic. Compuşii adenilici au nevoie de K pentru a fi metabolizaţi. Astfel, prin excesul procesului de glicogeneză şi deci de fosforilizare, se naşte o lipsă potasică, hipokaliemie. Tratamentul se va face cu glucoză, vitamina B şi clorură de K.

E. **Hipopotasemia din vărsăturile stenozei pilorice.** În capitolul al IX-lea am arătat cum vărsăturile din stenoza pilorică determină un excedent de sodiu şi astfel rezerva alca-

Scanned with OKEN Scanner

lină creşte, ducînd la alcaloză. Excesul de Na, în condiţiile special create de deshidratare, pătrunde în celulă şi mobilizează potasiul, care continuă să se piardă prin vărsături şi prin urină, în vreme ce prin alimentaţie se introduce foarte puţin K sau de loc. Sindromul de carenţă potasică se accentuează progresiv.

F. **Hipopotasemiile** mai apar în: diarei, gastro-enterite, colite, toxicoza sugarului.

G. **Hipopotasemia din sindromul lui Cushing sau supraîncărcarea cu DOCA.** În acest caz se reţin clorura de sodiu şi apa. Cercetările lui Naegeli, R. S. Mach şi Ev. Mach (19) au arătat că, prin administrarea de 70—100 mg/zi de DOCA, se pierd zilnic la început 40—80 mEq de K. ajungîndu-se astfel la scăderea K intracelular la 5 mEq/l, iar a celui extracelular la 1 mEq/l. Se pierde deci o mare cantitate de K celular, în vreme ce sodiul reţinut în organism pătrunde în celulă şi ia locul potasiului.

În aceste condiţii, accentuarea diurezei măreşte reţinerea de sodiu celular şi creşte pierderea potasică.

H. **Hipokaliemia din nefrite.** În acidozele renale, hipokaliemia ia naştere prin mecanismele următoare:

1. Efortul organismului de a economisi sodiu dovedit prin eliminarea diverşilor acizi sub formă de conjugaţi potasici.

2. Incapacitatea tubului renal, la un moment dat, de a reabsorbi K^+, din care cauză acesta este eliminat în exces.

Spre deosebire de hipopotasemiile determinate de hipersecreţia primitivă de aldosteron, descrise de Conn, sindromul de lipsă potasică din nefrite dispare după tratament cu săruri de potasiu (7′, 22′). Mahler (16′) obţine prin administrarea sărurilor de potasiu, în aceste nefrite, nu numai înlăturarea semnelor de hipopotasemie, ci şi a celor de insuficienţă renală.

TRATAMENTUL DEFICITULUI POTASIC

Tratamentul se face pe două căi şi anume:

1. *Per os*, dacă starea bolnavului o permite prin:

a) o alimentaţie obişnuită care furnizează 3—4 g de K zilnic, cantitate suficientă pentru acoperirea nevoilor potasice;

b) administrarea de săruri potasice, în special sub formă de clorură şi citrat de K.

Clorura de potasiu este bogată în potasiu — 50% — în vreme ce citratul de potasiu conţine numai 33%.

Tratamentul se va face cu 4—8 g/zi, în pachete de cîte 2 g timp de 6—8 zile, avînd grijă să nu se provoace un exces

Scanned with OKEN Scanner

de potasiu care poate fi tot atît de dăunător și de grav ca și sindromul lipsei potasice.

2. Parenteral, se vor folosi și soluții izotonice $2^0/_{00}$ în soluție cloruro-sodică izotonică.

TRATAMENTUL ALCALOZEI METABOLICE REZULTATE DIN LIPSA POTASICĂ

1. Se va administra apă (100—150 ml/kilocorp), pentru rehidratarea organismului și asigurarea diurezei.

2. Se va administra zahăr, pentru suprimarea cetozei.

3. Ca tratament eroic se va da clorură de potasiu.

Dacă K se găsește în cantități mai mici de 2 mEq/l de lichid extracelular se administrează *per os* 200—250 mg/kilocorp și în 24 de ore. La o scădere a potasemiei pînă la 2 și 3 mEq l se vor administra 150 mg/kilocorp și în 24 de ore. Cînd K plasmatic este de 3—4 mEq/l, se administrează 75 mg/kilocorp și în 24 de ore. Tratamentul durează 7 zile, după care se va administra zeamă de fructe. Dacă accidentele tetanice sînt intense, se recomandă clorura sau fosfatul de Ca, 1—2 g/zi.

HIPERKALIEMIA

Semne clinice: Excesul de potasiu se caracterizează prin apariția de furnicături și senzație de greutate în membre. Uneori apar paralizii flasce generalizate, reflexele osteo-tendinoase diminuează. Ritmul cardiac se rărește progresiv și cordul se poate opri în diastolă. Moartea survine, fie prin oprirea cordului, fie prin colaps, în urma scăderii debitului-minut.

Semnele electrocardiografice. Electrocardiograma arată modificări caracteristice: Astfel $P—R$ se alungește, uneori P dispare, R este diminuat, iar unda S crește. Segmentul $S—T$ este subdenivelat. Unda rapidă ventriculară are baza largă. Deflexiunea finală (T) este înaltă, dar de durată foarte scurtă. Sub acțiunea terapeutică a NaCl sau a Ca^{++}, a soluției glucozate sau a răşinilor acide, toate semnele clinice și electrocardiografice se șterg.

Hiperkaliemiile apar și fiziologic în timpul contracției musculare în hiperglicemiile provocate prin injecții intravenoase de adrenalină.

În toate cazurile, creșterea K sanguin este efectul unei hiperglicemii rezultate din desfacerea glicogenului. Proba expe-

rimentală contrară a arătat că în lipsa K și NH_3, glucoza nu se metabolizează decît pînă în stadiul de hexozomonofosfat (25). După alții, K ar fi necesar formării compusului difosfat al glucozei. Din legătura care există între glicogen, K și miozină (și anume cu proteinele miozinei) se pot trage concluzii privitoare la tulburările în contracția musculară în urma dezechilibrului potasic, glucidic sau protidic. În cazul insuficienței cortexului adrenal, K, fiind crescut în masa musculară, provoacă dureri vii cu caracter reumatic.

Hiperkaliemiile patologice cele mai des întîlnite sînt următoarele :

a) **Hiperkaliemia instalată în procesele hemolitice acute** datorită marilor distrugeri de globule roșii, care liberează o cantitate mare de potasiu.

b) **Hiperkaliemiile din insuficiența renală.** În caz de anurii sau oligurii, potasiul nu se mai elimină, potasemia crește deci datorită retenției, prin anoxia și excesul acidotic renal.

În nefritele cronice, creșterea azotemiei este paralelă cu cea a potasiului umoral și în raport invers cu scăderea cloremiei și a Ca ionizat (18, 28, 29, 30).

c) **Hiperkaliemia comei diabetice.** În perioada incipientă de deshidratare, de acidoză diabetică, cînd anoxia este în creștere, distrugerile proteice sînt masive, iar funcția nefronului terminal este blocată ; o dată cu acidoza crește și potasiul plasmatic. Rinichiul nu poate elimina nici K și nici P, din care cauză, cresc în sînge. Prin administrarea de insulină, K este din nou resorbit în celulă, iar eliminările renale cresc. În tratamentul acestei deshidratări, pe lîngă soluții de sare, se vor administra K și fosfat dibazic.

d) **Hiperkaliemia din boala lui Addison.** Insuficiența suprarenală produce un diabet cloruro-sodic. Pierderea masivă de sodiu mobilizează potasiul celular, care trece în interstiții, producînd astfel o hiperkaliemie. Această creștere a potasiului umoral cere medicului o atenție deosebită la întocmirea dietei, care trebuie să fie săracă în crudități.

e) **Hiperkaliemia din hemoragie și șoc.** În aceste cazuri, K extracelular crește pe socoteala K intracelular. Exicoza extracelulară necesită, atît un transfer de lichid, cît și o trecere de K din celule spre interstiții. Creșterea de K extracelular se face prin spolierea compartimentului celular. Această hiperkaliemie este o consecință a șocului, apare tardiv și întreține hipotensiunea arterială.

Scanned with OKEN Scanner

f) **Hiperkaliemia din traumatismele grave.** Potasemia este crescută în şocurile traumatice, în şocul prin zdrobire, prin arsură, în şocul operator şi histaminic (ictere, insuficienţe hepatice), în deshidratările din fistulele duodenale şi în pierderile de apă intracavitare din parezele intestinale.

În şoc, fenomenele s-ar succeda în modul următor : pierdere de lichid extracelular cu reducere a masei circulante, hipoxie şi hiperpermeabilizare, mai întîi capilară şi apoi a membranei celulare şi ca urmare o creştere a potasiului sanguin. În această înlănţuire a proceselor biologice din timpul şocului, creşterea potasiului este un semn tardiv, care denotă o hiperpermeabilizare celulară, un transfer de apă şi de ioni din celulă spre interstiţii, un început de transmineralizare.

În general, deshidratările extracelulare sînt însoţite de creşterea K sanguin, care denotă hiperpermeabilizarea celulară. Chiar şi în pierderile masive de sodiu, din acidoze şi din boala lui Addison, se observă o creştere a K sanguin, confirmînd deci cele de mai sus. Creşterea potasemiei nu este semnul obligatoriu al unei balanţe minerale pozitive. De multe ori, hiperkaliemia este semnul unui dezechilibru hidric şi electrolitic în care membrana celulară şi-a pierdut proprietatea sa de permeabilitate selectivă, lăsînd potasiul să treacă în umori. Hiperkaliemia nu este adeseori decît semnul unei deficienţe potasice care se accentuează. Administrările parenterale de lichide intensifică acest deficit potasic, care în cele din urmă se manifestă şi prin scăderea cifrei sanguine de K. Cînd bolnavii pierd prin urină cantităţi mari de K, deşi nu li se administrează K *per os*, acest fapt pune în evidenţă o trăsătură specială a funcţiei renale faţă de sare şi faţă de K. În vreme ce balanţa cloruro-sodică este reglată cu stricteţe, rinichiul este cu desăvîrşire indiferent faţă de K. Nici în cele mai pronunţate lipsuri, rinichiul nu face vreun efort spre a păstra acest ion (K^+). Această lipsă potasică nu se manifestă la început decît prin semnele electrocardiografice. Administrările de clorură sau de citrat de K ameliorează sau remit aceste semne. În mecanismul de producere a deficienţei potasice intră, pe lîngă factorii citaţi mai sus, şi tulburarea metabolismului glucidic, K^+ aflîndu-se în interiorul celulei într-un anumit echilibru faţă de ionul fosforic. În momentul pătrunderii glucozei în celulă, o parte din acidul pirofosforic se fixează pe glucoză, eliberînd K^+, care trece în mediul înconjurător. În schimb, polimerizarea hexozofosfatului în glicogen va pune în libertate ionul fosforic şi-l va fixa pe cel de K. Depozitările din ficat se fac conco-

Scanned with OKEN Scanner

mitent cu depozitările de apă şi de K. Arderile glicogenului hepatic pot să producă şi ele o creştere a potasemiei. În acest fel ajungem la prima fază a deficienţei potasice, cînd K seric este crescut, cum se întîmplă în boala operatoare, în acidoze, în come, în insuficienţa suprarenală şi în carenţele alimentare. Această creştere a K se sprijină nu numai pe nevoile de echilibrare a pH-ului, ci mai ales pe consumul depozitelor glucidice musculare şi hepatice.

g) **Insuficienţele hepatice** se însoţesc de creşterea potasemiei rezultată din: a) metabolismul glucidic viciat; b) perturbarea osmotică a mediului intern şi c) o creştere a permeabilităţii celulare.

h) **Creşterea cantităţii potasiului sanguin** se întîlneşte în insuficienţa suprarenală, în nefritele grave, în difteria toxică. Cantitatea de potasiu sanguin creşte şi în bolile anafilactice, în procesele hemolitice, în hemoragiile abundente, în şoc şi în hipertensiuni. Pînă şi radioterapia splenică se însoţeşte de o creştere a K circulant. Dacă se consideră cu atenţie care sînt bolile însoţite de creşterea potasiului circulant, se observă că acest fenomen apare în orice proces care, în ultimă analiză, ajunge la o anoxie şi, prin aceasta, la o creştere nu numai a permeabilităţii capilare, ci mai ales a permeabilităţii celulare.

Al doilea tip de boli, în care K circulant creşte, este reprezentat de bolile însoţite de deshidratare extracelulară. În acest caz, potasemia este fals crescută, deoarece cifra mare este obţinută într-o perioadă de hemoconcentraţie. Numai o determinare exactă a spaţiului extracelular poate să spună dacă cifra crescută a K seric este reală sau dacă ea reprezintă numai imaginea falsă a unei lipse de K.

În general, cifrele crescute ale potasemiei din bolile anoxice sau din deshidratări sînt semnul unei pierderi potasice. Tulburarea în echilibrul balanţei potasice este mărturia perturbării osmotice din organism. În icterele hemolitice găsim o creştere de K seric prin distrugeri eritrocitare. Există însă o serie de ictere cu caracter hemolitic, care apar în urma icterelor epidemice şi în care bolnavii au o coloraţie subicterică. Scaunele sînt normal colorate, rezistenţa globulară este normală, hepatosplenomegalia discretă, probele de disproteinemie normale, bilirubinemia crescută şi cu reacţie indirectă. Aceste ictere au caracter hemolitic cîştigat, sînt însoţite de o potasemie crescută. Cu toată rezistenţa globulară normală, probele de cercetare mai fină au sfîrşit prin a indica o hipotonie osmotică plasmatică.

Scanned with OKEN Scanner

Unul din autorii prezentei lucrări, studiind permeabilitatea capilară în hepatitele cronice, a stabilit că în unele forme, în hepatitele cronice cu sindrom hidropic şi în cele cu sindrom hemolitic, cantitatea de lichid care trece din vas în interstiţii, creşte impresionant de mult (17). Hemoliza cîştigată a anumitor ictere îşi găseşte explicaţia numai în dezechilibrul osmotic al plasmei, apărut în urma hepatitelor virotice. În creşterea distoniei osmotice plasmatice şi a dezechilibrului sodic şi potasic, din icterele virotice acute, suprarenala şi hipofiza intervin activ. Hormonii suprarenali fixează sodiul printr-o resorbţie activă şi măresc pierderile de K. Hipofiza intervine de asemenea, reechilibrînd presiunea osmotică a spaţiului extracelular prin resorbţie de apă. Toate aceste date arată importanţa unui electrolit care se află în foarte mică concentraţie în organism. Modificările umorale ale potasiului nu pot fi studiate separat, fără a se ţine seamă şi de modificările concomitente ale sodiului, ale clorului şi ale apei.

Cu timpul, dacă leziunea hepatică progresează, hiperpotasemia este înlocuită de o hipopotasemie, cu atît mai accentuată, cu cît rezervele de glicogen parenchimatos scad şi cu cît eliminarea renală de K este mai mare.

TRATAMENTUL STĂRILOR DE HIPERKALIEMIE

Tratamentul se bazează pe datele fiziologice, care privesc, atît raportul dintre K şi metabolismul glucidic, cît şi raportul dintre K/Ca şi Na/K.

Glucoza şi insulina, activînd procesul de glicogeneză şi diminuînd arderile celulare, micşorează cantitatea de K umoral.

Răşinile acide măresc eliminarea urinară de K, reechilibrînd balanţa.

Propionatul de testosteron, fiind un hormon anabolic şi diminuînd arderile celulare, micşorează cantitatea de K umoral.

Administrările de soluţie clorurată hipertonică reduc temporar cantitatea de K umoral.

Dacă hiperkaliemia este semnul umoral al unei reale carenţe potasice, tratamentul se va face cu mici cantităţi de K. Din acest punct de vedere, hiperkaliemia hepaticilor cronici este semnul de început al carenţei potasice. Administrările de cortex suprarenal pot accentua astenia, anorexia, greaţa etc. la bolnavii hepatici, prin biciuirea pierderilor potasice.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE CAP. X şi XI

1. **Cole F. D.** — Ciba Foundation. Colloquia on Endocrinology, vol. 4, J. & A. Churchill, London, 1952, p. 553—560.
2. **Conway Y. E.** — Ciba Foundation. Colloquia on Endocrinology, vol. 4, J. & A. Churchill, London, 1952, p. 417—430.
3. **Conway Y. E.** — *Irish J. Med. sc.*, 1947, nr. 6, p. 593.
4. **Couninhan T. B., Evans B. M., Mulne M. D.** — *Clin. sci.*, 1954, vol. 13, nr. 4.
5. **Danowski S. T., Fergus B. E., Mateer M. F.** — *Ann. Int. Med.*, 1956, nr. 43, p. 643.

5′. **De Cosse J. J., Randall T. H., Habif V. D., Roberts E. K.** — *Surgery*, 1956, vol. 40, nr. 1, p. 27—34.

6. **Dervichian G. D.** — Structure et perméabilité de la membrane cellulaire. Exposés actuels de biologie cellulaire, Masson, Paris, 1955.
7. **Elman R., Shatz A. B., Keating E. R., Weichselbaum Et.** — *Annals of surgery* iulie 1952, vol. 136, nr. 1, p. 111—131.

7′. **Eastham R. D., Mc. Elligot M.** — *Brit. Med. J.*, 1956, nr. 4 972, p. 898—899.

8. **Falbriard A., Müller F. A., Neher R., Mach R. S.** — *Schw. Med. Woch.*, 1955, nr. 50, p. 1 218.
9. **Frenkel M., Graen S., Willebrands F. A.** — *Arch. of internal med.*, 1947, vol. 80, nr. 6, p. 728—738.
10. **Keynes R. D.** — *Arch. sc. Physiol.*, 1949, nr. 3, p. 165.
11. **Janke B., Schayff D.** — *Dtsch. med. Woch.*, 1953, nr. 21, p. 687.
12. **Luetscher J., Curtis R.** — *Ann. int. med.*, 1955, vol. 43, nr. 4, p. 658.
13. **Magyar J., Vágó E., Málé Z.** — *Kiserl. orvostud.*, 1955, vol. 7, nr. 1, p. 66—72.
14. **Magyar J., Vágó E., Málé Z.** — *Kiserl. orvostud*, 1955, vol. 7, nr. 1, p. 72—77.
15. **Mach R. S.** — *Schw. med. Woch.*, 1954, nr. 84, p. 407.
16. **Mach R. S., Fabre J., Müller F. A., Neher R.** — *Schw. med. Woch.*, 1955, nr. 51, p. 1 229.

16′. **Mahler F. F., Stanbury S. W.** — *Quart J. Med.*, 1956, nr. 25/97, p. 21—52.

17. **Mihai C. şi Nicolau P.** — *Med. int.*, 1955, nr. 3, p. 28—34.
18. **Moll C. H., Daugherty N. Y.** — *Deutsch. med. Woch.*, 1955, nr. 41, p. 1 505.
19. **Naegeli H., Mach S. R., Mach Ev.** — *Sem. des Hôp. Paris*, 1953, nr. 29, p. 1 959.
20. **Newmann E. V.** — *Arch. int. med.*, 1955, vol. 93, nr. 3.
21. **Overzier Cl.** — *Dtsch. med. Woch.*, 1954, nr. 29/30, p. 1 142.
22. **Riessel E., Schnech H., Warvelle F.** — *Schw. med. Woch.*, 1955, nr. 29, p. 243.

22′. **Russel F. G., Marshall J., Stauton J. B.** — *Scott. med. J.*, 1956, nr. 1, p. 122.

23. **Schodman H. M., Dubin A., Hoffman W. S.** — *Arch. int. med.*, 1955, vol. 95, nr. 1, p. 15—23.
24. **Simmer H.** — *Dtsch. med. Woch.*, 1955, nr. 36, p. 1 314/315.
25. **Verzar F.** — Ciba Foundation. Colloquia on Endocrinology, vol. 4, Editura J. şi A. Churchill, Londra, 1952, p. 439—446.
26. **Winter A. Ch.** — Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, vol. 4. Editura J. şi A. Churchill, Londra, 1952, p. 499—514.
27. **Edelman S. T.** — *Metabolism*, 1956, nr. 4, p. 500.
28. **Kusakov I.** — *Arhiv. patolog.* 1943, 1. 25.
29. **Miasnikov A. L.** — *Jurnal vissei nervnoi diatelnosti*, 1953. 1. 30.
30. **Serebovskaia I. A., Vidrovskaia I. D., Pervova I. E.** — *Terap. arhiv.* 1943. 1.46.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al XII-lea

CALCUIL ŞI FOSFORUL

Deoarece metabolismul fosforului este strîns legat de cel al calciului, studiul acestor două elemente trebuie făcut împreună.

Calciul din organismul animal se află răspîndit mai ales în substanţa fundamentală a ţesutului conjunctiv, unde joacă un rol esenţial în fenomenele de adezivitate şi de coeziune celulară. Din cantitatea globală de Ca, 99% (3) sînt conţinute de schelet, iar restul de 1% se găseşte în celelalte ţesuturi. Calciul total din corp atinge 0,7—1,4% din greutatea animală (14; 17) El este depus în oase sub formă de fosfat. Conţinutul în Ca al ţesuturilor moi este mic. Celulele în general şi mai ales eritrocitele sînt lipsite de Ca. În schimb, plasma sanguină este unul dintre lichidele cele mai bogate în calciu, cuprinzînd 10—11 mg la % ml. Din această cantitate, 4 mg sînt legate de proteine, formînd aşa-numitul calciu nedifuzibil. Restul de 6 mg sînt reprezentate de calciul difuzibil, dintre acestea 4 mg sînt sub formă cristaloidă pură şi 2 mg sub formă ionică. Rezervorul, datorită căruia calcemia se menţine constantă, este reprezentat de schelet. Între calciul sanguin şi calciul osos există un echilibru perfect, scăderea lui din sînge fiind imediat compensată de mobilizările din oase. Creşterea calciului sanguin determină, fie o depozitare crescută osoasă, fie o eliminare mai accentuată. Există un echilibru constant şi între diferitele fracţiuni ale calciului, adică între cea difuzibilă şi cea nedifuzibilă sau între Ca cristaloid şi cel ionizabil. Dacă din anumite cauze, acest echilibru este rupt, apar modificări în excitabilitatea neuromusculară, în permeabilitatea de membrană, în adezivitatea

Scanned with OKEN Scanner

intercelulară și în coagularea sanguină. Este suficientă o acidificare sau o alcalinizare a mediului intern, pentru a produce, în primul caz, o creștere a ionizării calcice, iar în al doilea caz, o reducere a ionizării.

Calciul difuzibil se poate transforma cu ușurință în calciu coloidal, nedifuzibil, după cum calciul ionic poate deveni calciu cristaloid, iar acesta, la rîndul lui, se poate preschimba în Ca ionic. Cantitatea globală de Ca sanguin rămîne multă vreme normală, chiar dacă există în realitate un deficit sau un exces de calciu în organism, prin variațiile ce apar între fracțiunile ionică și cristaloidă ale calciului circulant. În procesele de mobilizare sau de depunere osoasă, cît și la eliminarea din organism, calciul se află sub formă de compuși ai acidului fosforic. Dacă crește cantitatea de acid fosforic, se creează în organism o rezervă mare de fosfat calcic coloidal, care este apoi transformat de ficat. Datorită acțiunii sale asupra fosfatului coloidal calcic, asupra sintezei proteinelor, ca și în procesele de fosforilare glucido-lipidică, ficatului îi revine un rol important în menținerea normală a tramei osoase și în reconstrucția osului. Întîlnim procese de fosforilare, atît în cursul metabolismului glucidic, care prin polimerizare măresc cantitatea de glicogen din ficat, cît și în fenomenele de „activare" a substanțelor, care nu sînt eficiente fără prezența acidului pirofosforic din ATP.

Corelațiile strînse dintre fosfor și calciu, pe de o parte, dintre calciu și proteine, dintre fosfor și glucide și dintre fosfor și lipide, pe de altă parte, arată că studiul bilanțului calcic nu poate neglija balanța proteică, lipidică sau glucidică.

Alterările unui grup metabolic vor antrena alterări ale bilanțului mineral, acesta nefiind decît o subordonată a metabolismului general al organismului.

Bilanțul calciu-fosfor este în funcție de :

a) absorbție,

b) eliminare și

c) depuneri calcice.

a) Absorbția. Calciul este introdus în organism o dată cu alimentele, dintre care unele sînt bogate în calciu, ca de exemplu : brînza, nucile, icrele, migdalele, gălbenușul de ou, smochinele, laptele etc.

Echilibrul calcic nu este condiționat numai de ingestie, ci și de resorbția intestinală. Aceasta depinde de pH-ul intestinal (favorizat de acidificare), de prezența bilei, a grăsimilor pentru a solubiliza vitamina D_2 și de acțiunea fosforilantă

Scanned with OKEN Scanner

asupra lipidelor intestinale a hormonilor corticosuprarenali. Alcalinizarea intestinală prin dietă sau medicamente stînjenește resorbția calcică.

b) Eliminarea calciului din organism se face prin fecale și prin urină. Alimentația și medicația alcalină măresc eliminările intestinale fosfo-calcice, pe cînd, în cursul unei acidoze, eliminarea urinară de calciu este mai accentuată. Eliminarea intestinală a calciului este crescută într-o alimentație bogată în grăsimi, sau prin lipsa secreției biliare cînd se elimină calciu sub formă de săpunuri, prin lipsa vitaminelor D_2 și A, prin alterările funcționale hepatice și în ciroze, în caz de modificări ale mucoasei și kineticii intestinale, în tulburări funcționale antehipofizare, afecțiuni renale, cît și prin administrările de hormon paratiroidian, ACTH și cortizon.

c) Depunerile de calciu. Calciul resorbit de intestin este vehiculat spre rezervorul fosfo-calcic al organismului — spre schelet. Lipsit de fosforul necesar, calciul este repede eliminat din organism. Acidul fosforic este pus la dispoziția calciului prin acțiunea pe care o are vitamina D_2 asupra diferitelor lipide fosforilante.

Acidul fosforic eliberat se unește cu calciul dînd fosfatul de calciu, care precipită depunîndu-se în oase. În acest proces de fosforilare a calciului nu intervine numai acțiunea vitaminei D_2 ci mai ales cortexul suprarenal, paratiroidele și ficatul. Orice alterare a ficatului sau a hipofizei va determina un dezechilibru fosfo-calcic manifestat clinic prin procese osteoporotice. La echilibrarea calcică iau parte și hormonii androgeni, estrogeni, asupra cărora revenim ceva mai departe.

În caz de scădere a calcemiei se produc mobilizări ale calciului din rezervorul osos, prin acțiunea paratiroidelor de activare a osteoclaștilor, care mobilizează sărurile de calciu din oase, eliberînd acidul fosforic.

Printr-un raport echilibrat între ingestie și excreție, între depunere și mobilizarea osoasă, balanța calciului se menține normală. Creșterea osului are în schimb repercusiuni mari asupra eliminărilor calcice. Astfel, în procesele osteoporotice, osul fiind incapabil să fixeze calciul, eliminarea renală și intestinală de calciu crește o dată cu calcemia, care se accentuează și mai mult dacă la procesul osteoporotic se adaugă și imobilizarea. Dacă există un os care fixează intens calciul, calcemia crește și scade calciuria. Acest aspect este întîlnit în osteomalacii.

Scanned with OKEN Scanner

Steroizii ar avea un rol important în fixarea osoasă a calciului. Decalcificările dispar rapid (8 ; 10 ; 11 ; 12 ; 13 ; 18 ; 20) după întrebuințarea estrogenilor și androgenilor, iar opacitatea radioscopică a oaselor crește.

FUNCȚIILE CALCIULUI

Calciul îndeplinește în organism funcții multiple.

1. Intervine în coagularea sîngelui.
2. Ia parte la schimburile dintre vase și interstițiu, prin contribuția sa la formarea chitului intercelular.
3. Intervine în excitabilitatea neuro-musculară, lucrînd ca antagonist al potasiului.
4. Influențează funcția sistemului nervos vegetativ, funcție ce se exercită tot prin rolul de antagonist al K^+.

O creștere a calciului ionic are un efect simpaticomimetic. Orice proces patologic care strică raportul K/Ca, care normal este egal cu 2, determină un dezechilibru neurovegetativ. Pot fi explicate pe această cale simpaticotoniile din cursul acidozelor sau parasimpaticotoniile alcalozelor. Predominanța simpatică sau parasimpatică schimbă tabloul sanguin, în primul caz observîndu-se hiperglicemie, leucopenie, limfocitoză și eozinofilie. Creșterea calciului nu produce numai o mobilizare a leucocitelor din depozite, dar le mărește și puterea de fagocitoză. Excesul de calciu ionic, prin simpaticotonie și prin modificările sanguine pe care le determină, reprezintă unul din mijloacele prompte de apărare ale organismului. În condițiile terapeuticei actuale trebuie cunoscut raportul K/Ca, și orice abatere a lui de la valorile normale trebuie repede înlăturată. Astfel, în cursul tratamentului cortizonic sau cu ACTH, în cursul reechilibrării hidro-electrolitice, refacerea raportului K/Ca trebuie să fie o preocupare continuă (4).

CALCIUL ȘI EXCITABILITATEA NEURO-MUSCULARĂ

În excitabilitatea neuro-musculară, un rol deosebit îi revine raportului fosfor/calciu, pe care Györggyi l-a completat la numărător cu anionii K^+ și HCO_3^-, iar la numitor cu Mg^{++} și H^+. În general, OH^-, K^+ și Na^+ măresc excitabilitatea neuromusculară pe cînd Ca^{++} o limitează. Dacă privim raportul lui Györggyi care poate fi redat astfel :

$$\frac{K^+ \times \text{Fosfați} \times HCO_3^-}{Ca^{++} \times Mg^{++} \times H^+}$$

Scanned with OKEN Scanner

putem să ne reprezentăm cu ușurință creșterea sau scăderea excitabilității neuro-musculare. Creșterea numărătorului este urmată de o excitabilitate mărită, pe cînd creșterea numitorului are o acțiune inversă. Prima eventualitate este întîlnită în tetanie, în alterările funcționale paratiroidiene, în deshidratările prin vărsături gastrice, în care se pierd mari cantități de acizi.

ECHILIBRUL CALCIC ȘI GLANDELE ENDOCRINE

Paratiroidele. Paratiroidectomia este urmată de modificări ale metabolismului fosfo-calcic :

a) Eliminările fosfocalcice se opresc.

b) În sînge se observă : 1) hipocalcemie pînă la 50—60 mg/l ; 2) reținere de fosfor.

Dacă lipsește calciul necesar eliminărilor, crește cantitatea de fosfor. O asemenea tulburare se întîlnește numai la animalul paratireopriv hrănit cu o alimentație normală, cînd poate să apară tetania hipocalcemică. Dacă animalul paratiroidectomizat este hrănit cu dietă săracă în fosfor, dar bogată în calciu, tetania nu apare, iar hiperfosforemia și hipocalcemia lipsesc. Administrările de stronțiu sau de magneziu, formînd compuși insolubili cu fosforul, împiedică apariția celor două semne umorale : hipocalcemia și hiperfosforemia.

c) Tetania prin lipsă paratiroidiană se caracterizează printr-o hiperexcitabilitate neuro-musculară, determinată de scăderea calciului ionic moderator al excitabilității neuro-musculare. Accesul tetanic se manifestă prin contracții dureroase ale musculaturii striate și ale musculaturii netede a organelor cavitare, colici. Modificările umorale sînt reprezentate de o scădere pronunțată a calcemiei, cu creșterea fosfatemiei și cu alcaloză.

Scăderea calciului umoral necesită mobilizări calcice din oase și din dinți.

Hiperfuncția glandelor paratiroidiene este întîlnită în clinică în adenomul paratiroidian, iar experimental după administrări îndelungate și masive de parathormon. Semnele clinice sînt acelea ale osteitei fibroase generalizate Recklinghausen.

Dacă cantitatea de hormon paratiroidian nu este prea mare, nu apar osteoclaștii, ci se înmulțesc osteoblaștii. În oase se petrece un proces hiperplazic cu hipertrofii osoase, aspect întîlnit în boala lui Addison (boala oaselor de marmură).

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul umoral al bolii se caracterizează prin :

a) Hipercalcemie cu hipofosforemie.

b) Creşterea cantităţii de fosfataze alcaline din plasmă, mărturie a procesului distructiv osos.

c) Scăderea fosfatazelor acide.

În urină creşte excreţia de calciu şi de fosfor. Hormonul paratiroidian ar interveni în balanţa fosfo-calcică, după unii (Albright) scăzînd pragul renal de eliminare al fosfaţilor. Excreţia renală crescută ar determina apariţia demineralizării osoase necesare menţinerii constante a fosforului mineral din sînge. Procesul distrucţiei osoase eliberează o cantitate mare de calciu, de unde apariţia hipercalcemiei. În schimb, în insuficienţa paratiroidiană, pragul de eliminare renală al fosforului este mai înalt. Fosfatemia creşte, dar scade calcemia, din cauza eliminării fosforului pe cale intestinală sub formă de compuşi tricalcici. Explicaţia aceasta nu este însă suficientă. Pentru Collip şi Selye, parathormonul ar determina înmulţirea osteoclaştilor, celule multinucleate cu rol distructiv osos formate din fuziunea mai multor osteoblaşti. Paratiroidectomia provoacă o funcţie osteoblastică crescută, în vreme ce excesul de parathormon ar mări funcţia osteoclastică. În primul caz vom avea o scădere a distrucţiei osoase, iar în al doilea, o denivelare între procesul osteoblastic şi cel distructiv osos.

Pe lîngă aceste glande endocrine cu rol de reglare a eliminărilor fosfo-calcice, există un al doilea sistem care asigură aportul şi fixarea calciului, cortexul adrenal.

BILANŢUL CALCIC ŞI HORMONII STEROIZI

Estrogenii şi bilanţul calcic. Observaţia clinică şi radiografiile osoase descoperă osteoporoze la femeile cu insuficienţă ovariană, la femeile castrate chirurgical sau în cursul menopauzei (5, 7). Pe lîngă rarefacţia osoasă sînt de remarcat durerile lombo-sacrate şi pierderile bogate de calciu fecal şi de calciu urinar, ceea ce dovedeşte că oasele sînt incapabile să fixeze calciul şi că absorbţia intestinală este defectuoasă. Administrările de estrogeni sînt urmate de o scădere a eliminării renale şi intestinale de calciu. Nu se observă o creştere a calcemiei, deoarece fixarea calciului în oase este mărită (7, 8). Spre deosebire de aceste rezultate, obţinute după administrarea de hormoni naturali, estrogenii de sinteză determină creşterea calcemiei.

Scanned with OKEN Scanner

Tot o acțiune recalcificantă are și testosteronul; insuficiența de testosteron mărește excreția renală și intestinală de calciu (11; 12; 13).

ACTH-ul și cortizonul în echilibrul calcic. O serie de fapte clinice sînt menite să arate raportul dintre ACTH, cortizon și metabolismul calcic. Citățm astfel, osteoporozele din sindromul Cushing, pe cele ce apar în urma diferitelor fracturi produse prin eliminare masivă fosfo-calcică, precum și osteoporozele ce se instalează în urma tratamentului cu ACTH sau cu cortizon. Sînt cunoscute și osteoporozele acromegalice și cele prin administrare de cortizon (7; 9; 18).

Sistemul nervos vegetativ intervine și el în metabolismul fosfo-calcic, prin intermediul osteoblaștilor.

Vitamina D_2 ia parte activă la metabolismul fosfo-calcic. Din cele două forme difuzibile de calciu sanguin, una singură este ionizabilă, în vreme ce cealaltă formează un complex calciu-fosfor, precursorul mineral al osului. Apariția complexului se datorește acțiunii catalitice a vitaminei D_2. Ea stimulează resorbția calciului intestinal. Vitamina D_2 mobilizează fosforul din țesuturi și catalizează transformarea fosforului organic în fosfor anorganic.

TULBURĂRI ÎN BILANȚUL FOSFO-CALCIC

Se descriu o serie de perturbări ale balanței minerale fosfo-calcice, care se asociază cu alterarea substanței fundamentale a osului. Un dezechilibru al raportului calciu/fosfor realizat prin resorbție scăzută sau eliminare crescută cu păstrarea integrală a tramei conjunctive este întîlnit în osteomalacii (15; 16). Ne-am afla, în acest caz, în fața unei incapacități a celor doi electroliți (Ca^+ și P^+) de a mineraliza substanța fundamentală a țesutului osos. Se poate însă ca tulburarea echilibrului fosfo-calcic să se însoțească și de modificarea tramei conjunctive așa cum se întîmplă în osteoporoze. În vreme ce distrucția osoasă se face în mod normal, reconstrucția osului se face extrem de încet sau nu se mai face de loc. Din această cauză, traveele osoase sînt foarte rare, foarte subțiri, deși prezintă o bună mineralizare.

OSTEOPOROZELE

Osteoporozele avînd cauze multiple, acest capitol trebuie să intereseze, atît pe specialiștii în patologia osoasă, cît și pe orice internist. Este suficient să amintim că alterări ale osului

Scanned with OKEN Scanner

pot fi consecința unei proaste absorbții intestinale, unei disbacterii intestinale postterapeutice, atît de frecvent întîlnită astăzi, unei excreții fosfo-calcice crescute pe cale renală, unei alterări în schimburile celulare sau în echilibrul glandelor endocrine. Acești factori multipli etio-patogenici au permis lui Lichtwitz să clasifice osteoporozele în trei grupe:

1. Osteoporoze hormonale
2. „ metabolice.
3. „ tisulare.

1. **Osteoporozele hormonale.** Nu pot apărea modificări ale substanței fundamentale a conjunctivului fără o alterare a metabolismului proteinelor. Aceasta poate fi determinată de: a) un deficit de sinteză; b) un consum proteic exagerat și c) de o transformare glucidică mai accentuată.

Cum însă procesele de catabolism și de sinteză a proteinelor sau legătura acestora cu metabolismul altor substanțe sînt dirijate de glandele endocrine, cauza apariției unor osteoporoze trebuie căutată într-un dezechilibru al aparatului endocrin.

Este cunoscut rolul deosebit pe care îl au în sinteza proteinelor, hormonul de creștere al hipofizei, hormonii genitali și hormonii proteici ai corticosuprarenalei. Catabolismul exagerat proteic este întreținut de tiroidă. Transformările excesive ale proteinelor în hidrocarbonate, cu alte cuvinte biciuirea procesului neoglucogenetic, se află sub directa acțiune a hormonilor glicocorticoizi.

Osteoporozele anabolice. Osteoporozele de menopauză apar în jurul a zece ani de la începutul tulburărilor de climacteriu. Uneori pot fi diferențiate cu greu de osteoporozele senile, ce survin după vîrsta de 65 de ani, localizate strict la coloana vertebrală. Agenezia ovariană poate da naștere unei osteoporoze întinse, generalizate, care uneori ia aspect pseudochistic.

Într-adevăr, sub influența foliculinei, partea inferioară a cartilajului de conjugare se hipertrofiază și degenerează. Axul conjunctiv vascular al osului pătrunde prin proliferare în cartilajul de conjugare, distruge aci osificarea cartilaginoasă, dînd naștere la o osificare circulară definitivă. Hormonii estrogeni măresc fixarea fosfo-calcică, atît în timpul creșterii, cît și la oricare altă vîrstă și grăbesc osificarea cartilajului de conjugare prin îmbinarea a două acțiuni simultane, una condrodistructivă și alta de înlocuire, osteoformatoare. Se pare că, pe lîngă această acțiune, care privește maturația osului și oprirea creșterii, hormonii estrogeni ar influența cartilajul seriat

Scanned with OKEN Scanner

al cartilajului de conjugare. Indiferent de locul acțiunii hormonilor estrogeni asupra cartilajului de conjugare, intervenția lor este directă. Ei pot lucra însă și prin stimularea altor glande endocrine. Astfel, ei cresc stimulinele și îndeosebi hormonul interstițial, iar la femeie luteinostimulina. La bărbat, foliculina ar determina, după Albright, o creștere a hormonului interstițial și astfel prin imediată mijlocire a acestuia, ar crește cantitatea de hormoni androgeni, testosteron și de hormon androgenproteic al cortexului suprarenal. De asemenea, hormonii estrogeni și îndeosebi foliculina intervin asupra creșterii și funcției calcopexice prin stimularea producerii hormonului somatotrop hipofizar.

Prin rolul exercitat de hormonii corticosuprarenal și somatotrop hipofizar, hormonii androgeni manifestă o și mai mare putere anabolică proteică. Această acțiune se exercită, atît asupra creșterii, cît și asupra maturizării osoase. Administrările de testosteron grăbesc creșterea și măresc greutatea printr-o formare accentuată de proteină tisulară. Eliminările de azot sînt minime, tot așa cum sînt diminuate și eliminările de K, P și S. În ceea ce privește creșterea osoasă, testosteronul ar acționa mai ales pe cartilajul seriat și foarte puțin asupra segmentului cartilaginos hipertrofic al cartilajului de conjugare. Lipsa hormonilor androgeni poate provoca o oprire a creșterii sau, la omul adult, apariția osteoporozelor. Acest mecanism ar putea sta la baza osteoporozelor ce apar în cursul hepatitelor cronice și al cirozelor.

Osteoporozele hipofizare. Hormonul somatotrop hipofizar este tot un hormon anabolic proteic. El favorizează creșterea, acționînd asupra cartilajului de conjugare și asupra periostului și contribuie la menținerea echilibrului fosfocalcic; crește fosfataza alcalină, scăzută după hipofizectomie. Sub acțiunea sa, cantitatea normală de fosfor mineral crește și revine la normal fosforul scăzut după hipofizectomie. În acromegalii se întîlnește o osteogeneză periostală. Se naște prin aceasta o decalcificare importantă, mai accentuată la nivelul vertebrelor și a falangelor. Osteoporoza se însoțește de alterarea tramei conjunctive a osului, provocată de o osteoliză intensă de origine paratiroidiană.

În acromegalii, osteoporoza este condiționată mai puțin de hormonul somatotrop, cît mai ales de alte disfuncții endocrine ca hipercorticismul, insuficiența gonadică și excesul funcțional paratiroidian. Hipofiza intervine în bilanțul fosfocalcic prin acțiunea sa asupra anabolismului proteic, prin intermediul hor-

Scanned with OKEN Scanner

monului interstițial care favorizează producția de hormoni androgenoproteici și de testosteron. Pe de altă parte, hipofiza influențează echilibrul fosfocalcic și prin intermediul corticostimulinei și al tireostimulinei, hormoni ce măresc catabolismul protidic.

Osteoporozele catabolice. Putem încadra în această formă de boală, osteoporoza tiroidiană. Cantitatea de Ca și de P, necesară unui hipertiroidian, este dublă față de cea necesară omului sănătos. Catabolismul proteic exagerat influențează structura tramei proteice osoase.

Osteoporoza nu lipsește nici din boala lui Cushing. Ea este mai frecventă la coloana vertebrală și mai rară la craniu, stern și coaste. Calcemia e normală sau ușor crescută. Osteoporoza poate fi pusă în legătură, fie cu o supraproducție de 11-oxicorticosteroizi (19), fie cu un exces de estrogeni care însoțesc creșterea hormonilor protido-glucidici. Aceștia din urmă măresc transformarea proteinelor tisulare în glucide. Apare deci o încărcare bogată în glicogen a ficatului, o creștere a glicemiei, realizînd sindromul paradiabetic al sindromului lui Cushing.

Existența unei excreții de 11-oxicorticosteroizi (a hormonului protidoglucidic) situează unele forme de osteoporoze din sindromul lui Cushing, nu atît în cadrul proceselor de catabolism proteic exagerat, ci în rîndul osteoporozelor de transformare.

2. Osteoporozele metabolice sînt caracterizate prin aceea că apar în urma alterărilor metabolismului proteic. Dacă ingestia proteică nu acoperă nevoile organismului, consumul de proteină tisulară poate determina distrucții ale tramei proteice a oaselor, pe care fixarea fosfocalcică se face cu mare greutate. Aici se încadrează osteoporozele din diareele cronice și osteoporozele hepatice.

În ciroze am găsit modificări osteoporotice nete, îndeosebi ale coloanei lombo-sacrate, unde se vede o decalcificare intensă, vertebrele făcînd un contrast foarte slab.

Osteoporoza hepatică se datorește scăderii sintezei proteice, pierderii exagerate de calciu prin fecale datorită proastei fixări fosfo-calcice determinată de tendința la acidoză și de insuficiența în hormoni androgeni, cu o creștere a hormonului estrogen.

În grupul osteoporozelor metabolice intră și decalcificările din insuficiența renală. Scăderea aportului de proteine și o sinteză proteică defectuoasă, datorită unui ficat edemațiat și suferind, sînt factori care determină alterarea tramei proteice și o fixare calcică minimă. Dacă la aceste date adăugăm și

Scanned with OKEN Scanner

acidoza umorilor, apar toate componentele necesare dezvoltării osteoporozelor metabolice.

3. **Osteoporozele tisulare.** În acest grup intră osteoporozele senile şi cele determinate de dezechilibrul sistemului nervos vegetativ. Astfel, durerile mari pot provoca procese osteoporotice, după cum imobilizarea îndelungată reduce activitatea osteoblastică prin lipsa excitaţiei mecanice.

Semnele clinice ale osteoporozelor sînt adesea puţin zgomotoase. Majoritatea lor sînt localizate la rahis sub formă de dureri surde, spontane sau provocate, care se accentuează la şederea în picioare, şi deformări ale coloanei ca cifoză, cifo-scolioză.

Semnele umorale sînt : 1) calcemie normală cu tendinţă la hipercalcemie ; 2) hipercalciurie; 3) o scădere a fosfatazei alcaline, care traduce încetinirea activităţii osteoblastice.

Semnele radiologice : 1) creşte transparenţa vertebrală ; 2) apar hernii intraspongioase ; 3) adesea deformări vertebrale.

În privinţa leziunilor anatomice trebuie subliniată lărgirea canalelor lui Havers la oasele compacte, iar la osul spongios, o rarefacţie a traveelor asociată cu o subţiere netă a osului.

TRATAMENTUL OSTEOPOROZELOR

Indiferent de cauza lor, tratamentul, va trebui să ţină seama de : 1) alterările metabolice şi îndeosebi de modificările de pH ale umorilor ; 2) de participarea hormonală şi 3) de reechilibrarea vegetativă, acolo unde nevoia o cere.

Indicaţiile terapeutice, ţinînd seamă de cele de mai sus, vor căuta să mărească aportul de proteine şi de vitamină C să reechilibreze pH-ul sanguin, să folosească estrogenii şi androgenii, pentru ca prin acţiunea lor sinergică, să refacă osul.

Acolo unde starea oaselor sau boala de fond (hepatică, renală, endocrină etc.) o permit, vor fi indicate mişcări şi o activitate musculară mai crescută pentru a se favoriza activitatea osteoblastică. Administrările de calciu şi de fosfor se vor face în cantităţi zilnice precise, fără a depăşi o anumită limită. Sînt contraindicate administrările concomitente de calciu şi vitamină D_2 pentru că prin aceasta se măreşte calcemia şi ca urmare imediată apare o calciurie crescută.

Osteoporozele terapeutice. Introducem această noţiune din nevoia de a atrage atenţia asupra unor alterări calcice, şi mai ales calcopexice, care survin în urma anumitor tratamente îndelungate. Astfel, în unul din cazurile noastre, al cărui aspect

Scanned with OKEN Scanner

clinic, umoral şi electroforetic, ne permitea să susţinem diagnosticul de nefroză lipoidică şi pe care, din cauza lipsei albuminuriei, l-am încadrat în „sindromul renal-extrarenal" (Nonnenbruch), administrînd vreme îndelungată acidificante pentru a mări diureza, am obţinut o osteoporoză manifestă. Iată cazul :

Bolnava L. A. în vîrstă de 45 de ani, croitoreasă, se internează în Clinica medicală a Spit. „C. Davila" pentru : edeme albe, difuze, moi, mărire de volum a abdomenului, dispnee de efort.

Boala începe cu 5 ani în urmă, cu dispnee de efort, apetit exagerat, edeme uşoare ale membrelor inferioare şi creştere în greutate de la 63 la 90 kg în 3 luni. Internată în serviciul de endocrinologie, este socotită ca avînd o insuficienţă tiroidiană şi este tratată cu doze mari şi susţinute de tiroidă.

Cu tot tratamentul tiroidian, edemele cresc, de aceea i se administrează 1 ml novurit, după care elimină 12 l de urină. Face de atunci din 2 în 2 săptămîni cîte 1 ml novurit şi elimină după fiecare injecţie 8 — 13 l urină. Cu toate că ţine dietă, cu toate administrările de novurit şi de tiroidă, edemele cresc încît bolnava se reinternează.

A. P. Fractură a gambei drepte.

Examen obiectiv : tegumente palide, uscate, aspre, crăpate îndeosebi la degete ; în rest, tendinţă la exfoliere. Pe gambe cicatrice violacee ale unor ulcere varicoase. Edeme albe moi, uşor deplasabile, ale membrelor inferioare. În rest, examenul obiectiv nu arată nimic anormal.

Examene de laborator : sumar de urină, normal.

Proba de diluţie şi concentrare : concentrează bine, nu diluează, reţine apa.

Metabolism bazal — 4.

Proba Mc Clure : resorbţie foarte rapidă.

Colesterol total : 2,45 g $^0/_{00}$.

Radiografia craniului : osteoporoză generalizată, foarte marcată şi luînd aspecte insulare multiple. Hiperpneumatizarea bazei craniului. Şea turcească în limite şi de aspect normal în afara unei osteoporoze foarte marcate, îndeosebi în jumătatea posterioară.

Pe radiografiile capului şi ale oaselor lungi, se observă o mărire a transparenţei osoase, compacta tablei externe a craniului este ştearsă şi ici-colo apar rarefacţii cu aspect insular. Bolnava îngrijită vreme îndelungată pentru reţinere impresionantă de apă şi folosind deseori diuretice mercuriale, face, în ultimii doi ani, cîteva serii de tratament cu acid clorhidric intravenos la un pH de 2,5. În urma acestui tratament, ameliorarea sindromului de reţinere apoasă este evidentă, însă bolnava, la cea mai mică atingere, face fracturi, care se consolidează greu. Socotim că procesul osteoporotic al acestei bolnave este o consecinţă a tratamentului acidificant îndelungat.

Un mecanism asemănător stă la baza osteoporozelor din insuficienţa cardiacă cronică tratată vreme îndelungată cu acidifiante şi cu diuretice mercuriale.

Întrebuinţarea terapeutică pe scară întinsă a ACTH-ului şi cortizonului poate avea, printre altele, drept consecinţă şi o osteoporoză prin exces catabolic ce poate duce pînă la fracturi spontane. Sub acţiunea cortizonului, activitatea osteoblastelor scade, în acelaşi timp cu scăderea cifrei fosfatazelor. Chiar şi administrarea îndelungată de antibiotice în doze mari, în

Scanned with OKEN Scanner

afecțiuni ca endocardita lentă, tuberculoză etc. producînd o modificare a florei intestinale, blochează absorbția fosfocalcică. Dacă la aceste fapte se adaugă alterarea ficatului, care accentuează și mai mult eliminarea calciului și a P fecal și urinar și strică trama proteică a oaselor, apare un nou factor favorizant al osteoporozei.

OSTEOMALACIILE

Sînt caracterizate prin păstrarea unei trame osoase normale, dar cu o mineralizare defectuoasă. Din punct de vedere etiopatogenic putem distinge mai multe forme clinice.

Osteomalaciile de aport pot fi determinate de o ingestie scăzută de Ca și P sau de un deficit de absorbție a lor. Din prima categorie fac parte osteomalaciile întîlnite la carențați, la cei ținuți vreme îndelungată fără vitamina D_2, vitamina C și Ca. Deoarece există concomitent și o carență proteică la majoritatea acestor bolnavi, pe lîngă un proces de demineralizare, apare și o alterare a tramei organice a oaselor. Se realizează o osteoporoză metabolică (proteică) asociată cu o osteomalacie. Cu cît procesul carențial e mai îndelungat, cu atît progresează și tulburările funcționale hepatice care accentuează, și ele, dezechilibrul fosfocalcic.

Osul este sediul a două procese în echilibru : unul de formare a tramei osoase de către osteoblaști și altul de distrucție prin osteoclaști. În măsura în care procesul osteoblastic formează noi lamele ale tramei organice, în aceeași măsură această trama trebuie să fie mineralizată.

Dacă noile lamele ale tramei osoase formate de osteoblaști nu sînt mineralizate, fie printr-un deficit de aport, deficit de absorbție sau exces de eliminare, apare rahitismul adultului, osteomalacia. Deficitul calcic se traduce din punct de vedere umoral prin hipocalcemie, spre deosebire de osteoporoze, în care calcemia e normală sau chiar ușor crescută. Scăderea calcemiei în osteomalacie este consecința nu numai a deficitului exogen, indiferent de modul său de producere, dar ea este accentuată și printr-o tendință calcopexică exagerată a tramei proteice osoase normale.

Factorul exogen, pe de o parte, și factorul endogen, pe de altă parte (fixarea Ca excesivă pe trama osoasă), realizează o hipocalcemie, care biciuiește funcția paratiroidiană. Fără intervenția funcțională paratiroidiană, bolnavul cu osteomalacie

Scanned with OKEN Scanner

ar avea drept manifestare majoră tetania. Acțiunea paratiroidiană se va exercita mai ales asupra substanței fundamentale a tramei organice osoase mineralizate. Substanța fundamentală va fi mai mult sau mai puțin depolimerizată, încît va fi compromisă funcția calcopexică a mucopolizaharidelor. Ca este eliberat din lamelele

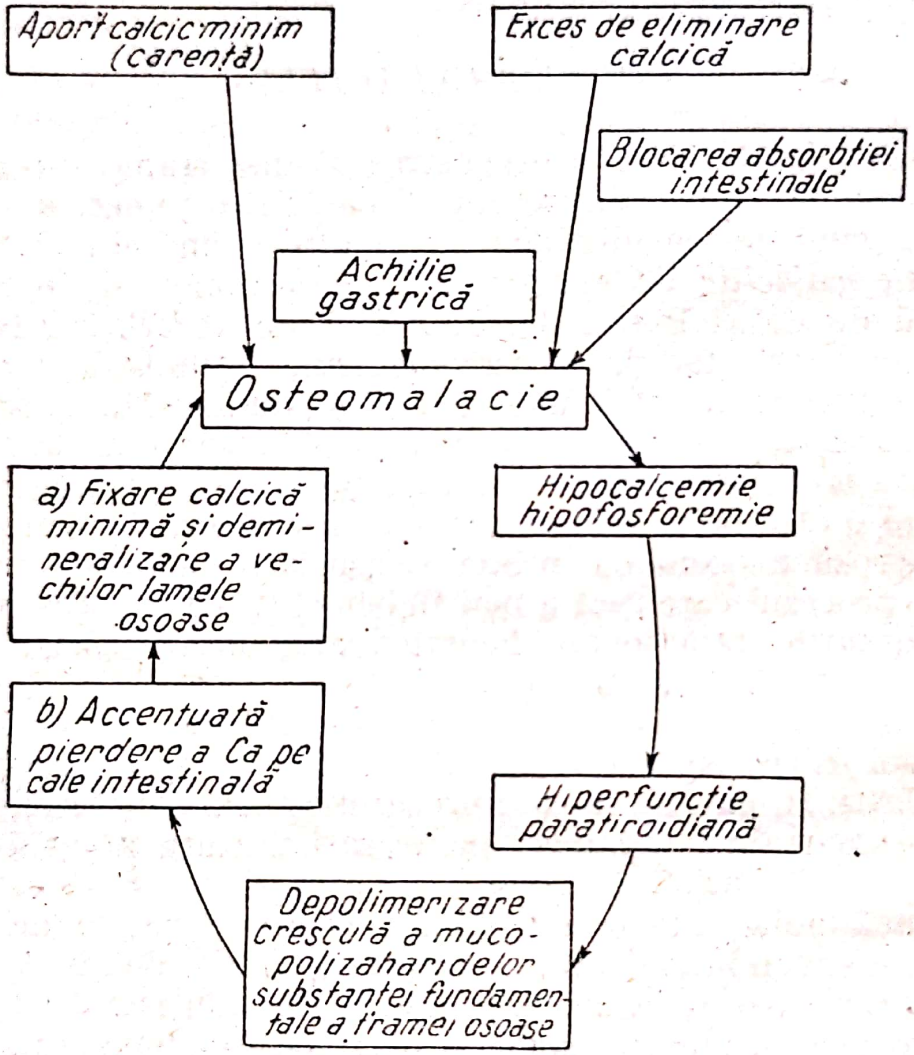


Fig. 45. — Înlănțuirea factorilor patogenici în producerea osteomalaciei.

vechi, iar tendința la scădere a calciului umoral dispare. Se poate spune deci, că se creează între aportul exogen, diminuat sau blocat printr-o absorbție minimă, și funcția paratiroidiană un cerc vicios în care este sacrificată fixarea calcică în favoarea păstrării unui echilibru umoral și neuro-muscular normal.

Figura următoare, 45, arată cum se ajunge în cele din urmă la osteomalacie prin depolimerizarea substanței fundamentale.

Prin înlăturarea hipocalcemiei se suprimă tendința la depolimerizare determinată de hiperfuncția paratiroidiană, iar fixarea fosfo-calcică va reveni la normal. Hiperfuncția paratiroidiană este întreținută nu numai de hipocalcemie, ci chiar într-o măsură și mai mare de hiperfosforemie. S-ar putea spune că factorul stimulator al funcției paratiroidiene este modificarea raportului P/Ca. Hiperfuncția paratiroidiană accentuează la rîndul ei dezechilibrul fosfo-calcic prin trei mecanisme : a) depolimerizează substanța fundamentală, împiedicînd astfel fixarea Ca exogen pe țesutul osteoid ; b) mobilizează Ca din vechile lamele osoase și c) accentuează eliminarea intestinală a calciului. În această înlănțuire patogenică două semne nu se potrivesc cu o hiperfuncție paratiroidiană și anume, hipocalciuria și hipofosfaturia. Într-adevăr, se știe că hiperfuncția paratiroidiană determină o excreție renală mărită de Ca și P. Osteomalaciile, mai ales cea de aport, se caracterizează prin hipocalciurie și hipofosfaturie. Pentru Lichtwitz, acest semn s-ar datori unei eliminări masive fosfo-calcice pe cale intestinală.

O excreție renală crescută este întîlnită în osteomalaciile de origine renală din glomerulonefrite, din nefritele tubulare, caracterizate prin hipocalcemie, hipofosforemie, hipocalciurie, hipofosfaturie, creștere a fosfatazei alcaline.

Osteomalaciile pot fi datorite și unei hiperfosfaturii masive rezultate dintr-un defect al tubului renal, care nu reabsoarbe fosforul. În această eventualitate predomină hiperfosfaturia, căreia, după un timp, îi urmează hipercalciuria, care, modificînd raportul P/Ca, va stimula funcția paratiroidiană și va completa astfel întregul inel patogenic al osteomalaciilor. Defectul congenital al reabsorbției tubulare de fosfor se poate asocia cu un deficit în absorbția bicarbonaților sau a zahărului, care va determina modificări de pH urmate de tulburări osoase de tip osteoporotic, cît și manifestări clinice de diabet renal. Se poate spune deci că o decalcificare osoasă poate avea drept cauză o carență exogenă, o afecțiune gastro-intestinală sau o boală renală. Pe lîngă aceste date clasice credem că trebuie să ținem seama și de starea funcțională hepatică. Ficatul menține echilibrul metabolic al întregului organism, încît socotim că un proces osteoporotic sau de osteomalacie se produce în orice slăbire a funcției hepatice (1). Introducînd noțiunea participării hepatice considerăm că împărțirea osteomalaciilor în osteomalacii de aport, de eliminare sau de origine renală, este insuficientă, întrucît, în momentul în care admitem o accen-

Scanned with OKEN Scanner

tuată depolimerizare mucopolizaharidică, vorbim de o nouă osteomalacie, de origine osoasă. În aceste cazuri, proprietățile calcifine ale tramei osoase sînt minime. Ele se află la granița dintre osteoporoze și osteomalacii, predominînd însă semnele de osteomalacie. Tratamentul cu hormoni estrogeni sau androgeni nu aduce rezultatul bun obținut în osteoporoze, în schimb tratamentul cu vit. D_2 mărește proprietatea calcipexică a tramei proteice osoase.

SEMNELE UMORALE ALE OSTEOMALACIILOR

Hipocalcemia este semnul constant al tuturor osteomalaciilor. Calciuria este scăzută în osteomalacia de aport, este crescută în diabetul fosfaturic, în glomerulo-nefrite și în nefritele tubulare (15, 16). Raportul dintre eliminarea calciului pe cale intestinală și excreția sa renală este, în mod normal, egal cu 5. În osteomalacii, mai ales în cele de aport, se produce o eliminare masivă intestinală de calciu, încît raportul crește la cifre foarte mari. Sînt scăzute, atît fosfatemia, cît și fosfaturia. Fosfataza alcalină este ușor crescută, corespunzînd unei activități mari osteoblastice. În cazul cînd osteomalacia este de origine osoasă, adică se însoțește de o osteoporoză, calciuria este ușor crescută, peste normal.

Semnele clinice sînt cele întîlnite în orice decalcificare: dureri, adesea vertebrale, lombare, fracturi spontane, impotență funcțională.

Semne radiologice: transparența osoasă este crescută, mai ales cea vertebrală. Uneori procesul de decalcificare ia aspect liniar cunoscut sub numele de „decalcificările liniare ale lui Milkman" decalcificări caracteristice osteomalaciilor.

Semne histologice: în biopsia osoasă apare un țesut osteoid.

Tratament: Aplicarea unui tratament corect în cursul unei osteomalacii necesită stabilirea originii osteomalaciei. Uneori, diferențierea formelor etiologice este foarte dificilă. Astfel, dacă hipocalcemia nu este accentuată, este greu de stabilit felul osteomalaciei. De aceea, ca mijloc de diagnostic s-au propus proba de tratament cu vitamina D_2 și hipocalciuria provocată. Tratamentul de probă cu vitamină D_2 accentuează hipocalciuria, dacă avem de a face cu o osteomalacie de aport, în vreme ce la omul normal calciuria crește.

Hipercalciuria, asociată cu normocalcemia, indică o osteomalacie de origine renală, pe cînd hipercalcemia, însoțită de

Scanned with OKEN Scanner

hipercalciurie, este un semn de adenom paratiroidian. Hipercalciuria osteomalaciei renale se diferențiază cu greu de distrofiile osoase Paget sau de mielomul multiplu. Caracterul radiologic ne ajută să stabilim diagnosticul.

Osteomalaciile de origine osoasă, asociate cu osteoporoza, sînt greu de diferențiat, cu atît mai mult, cu cît sindromul umoral este cel al osteoporozei, adică o fosforemie și o calcemie normală însoțite de o discretă hipercalciurie și hiperfosfaturie. Prezența striilor de decalcificare Milkman permite stabilirea diagnosticului de osteomalacie.

Din expunerea noastră rezultă că o diferențiere diagnostică este strict necesară pentru individualizarea tratamentului. În osteomalaciile prin insuficiență de aport vom avea grijă să recomandăm alimente bogate în P și Ca, cum sînt : produsele lactate, ouăle, brînza, legumele, fructele, carnea, peștele, cartofii, orezul, leguminoasele. Se va evita pîinea neagră integrală, care, conținînd mari cantități de acid fitic, dă naștere la fitați de Ca insolubili, neabsorbabili și care sînt eliminați prin urină.

Va fi corectată insuficiența clorhidropeptică, acolo unde ea există și se va căuta să se realizeze o reechilibrare a tranzitului intestinal, suprimîndu-se alternanțele de diaree și constipație ale enteriticilor cronici.

Decalcificările rezultate în urma durerilor vor fi tratate prin sedative și imobilizare strict limitată. Kineziterapia, gimnastica medicală, sînt necesare evitării dezechilibrului fosfo-calcic produs prin imobilizare îndelungată.

Dacă la osteomalacie se adaugă semne de osteoporoză, vor fi folosiți în tratament hormonii estrogeni asociați cu cei androgeni. Acest tratament este îndeosebi recomandabil în decalcificările de menopauză, unde apare o formă mixtă, de alterare a tramei proteice osoase cu deficit de mineralizare.

Drept calciterapie folosim diferitele săruri de calciu ca lactat, gluconat, acetat, clorură, levulinat. În osteomalaciile prin tulburări gastro-intestinale, administrarea pe cale digestivă nu va aduce o reechilibrare a mineralizării fosfo-calcice. De aceea va fi folosită calea intravenoasă. Simpla calciterapie nu poate avea rezultatul scontat, decît prin asociere cu vitamina D_2.

Se recomandă îndeosebi calciferolul sau vit. D_2. Dacă bolnavii au tulburări intestinale sau poate o insuficiență secretoare lipazică, vitamina D_2 va fi administrată în intervalul dintre mese pentru a preîntîmpina astfel blocarea completă a lipazei de către grăsimile alimentelor.

Scanned with OKEN Scanner

Vitamina D_2 va putea fi administrată pe cale intramusculară în doze de 1 mg pe zi și se va asocia cu ultraviolete în timpul iernii. Tratamentul cu vit. D_2 al osteomalaciilor, mai ales al celor de aport și de eliminare, trebuie făcut cu multă grijă pentru a preîntîmpina apariția unei hipervitaminoze. Acolo unde mijloacele de laborator o permit, cercetarea calciuriei și a calcemiei reprezintă un mijloc continuu de control al terapeuticii. Dar, dacă lipsește mijlocul de control umoral, semnele clinice de hipervitaminoză vor trebui să fie bine cunoscute. Astfel, anorexia, greața și chiar vărsăturile, constipația, orice tulburare digestivă, la care se asociază semne nervoase, ca astenia, hipotonia, o tristețe inexplicabilă, accentuare a diurezei sînt semne ale unei hipervitaminoze D_2.

În general, dozele de vitamina D_2 necesare pentru a ajunge la o eficiență terapeutică sînt foarte mari. Tratamentul cu Ca și vit. D_2 este deosebit de bun pentru osteomalacii, însă nu poate fi aplicat în osteoporoze. Într-adevăr, în cazul osteoporozelor ne vom abține de la tratamentul calcic sau vitaminic, pentru a evita o accentuare a hipercalciuriei, și așa foarte mare la acești bolnavi. Excesul calcemic poate da naștere unor precipitări fosfo-calcare și unor alterări renale. În aceste cazuri, steroizii genitali au o indicație majoră.

BIBLIOGRAFIE

1. **Fassio Ét.** — *Presse Méd.*, 1954, nr. 12, p. 247.
2. **Froelich A. L., Buyssens N.** — *Acta gastro-ent. Belg.*, 1952, fasc. 6, p. 514.
3. **Glatzel H.** — Handbuch der Inneren Medizin, vol. 6, partea a 2-a, col. G. V. Bergmann — W. Frey — H. Schwiegh. Ed. Springer, Berlin, 1955.
4. **De Gennes L.** — *Presse Méd.*, 1955, nr. 63, p. 1 270.
5. **Layani F., Chaouat J.** — *Sem. des Hôp. Paris*, 1955, nr. 56, p. 2 887.
6. **Lichtwitz A.** — *Presse Méd.*, 1947, nr. 7, p. 78—79.
7. **Lichtwitz A., Clément D., Parlier R., Delaville M.** — *Sem. des Hôp.*, 1955, nr. 10, p. 554—562.
8. **Lichtwitz A., Clément D.** — *Sem. des Hôp. Paris*, 1954, nr. 46—47, p. 2 866.
9. **Lichtwitz A.** — *Presse Méd.*, 1947, nr. 15, p. 162—163.
10. **Lichtwitz A., De Sèze S., Hioco D. et Bordier Ph.** — *Sem. des Hôp. Paris*, 1955, nr. 71, p. 3 798—3 804.
11. **Lichtwitz A., De Sèze S., Hioco D. et Bordier Ph.** — *Sem. des Hôp. Paris*, 1955, nr. 71, p. 3 793—3 798.
12. **Lichtwitz A., De Sèze S., Hioco D. et Bordier Ph.** — *Sem. des Hôp. Paris*, 1955, nr. 71, p. 3 789—3 793.
13. **Lichtwitz A., De Sèze S., Hioco D. et Bordier Ph.** — *Sem. des Hôp. Paris*, 1955, nr. 71, p. 3 783—3 789.

Scanned with OKEN Scanner

14. **Lichtwitz A., Parlier D., Clément D. et Delaville M.** — *Sem. des Hôp. Paris* 1955, nr. 13, p. 718—726.
15. **Lichtwitz A., De Sèze S., Hioco D., Bordier Ph., Mazabrand A.** — *Sem. des Hôp. Paris*, 1956, nr. 75, p. 4 040—4 051.
16. **Lichtwitz A., De Sèze S., Hioco D., Bordier Ph., Mazabrand A.** — *Sem. des Hôp. Paris*, 1956, nr. 75, p. 4 052—4 061.
17. **Litarczek Gh., Păun R., Rădulescu I.** — Elemente de fiziopatologie generală a nutriției, Editura Jean Leon, București, 1948.
18. **Ryckewaert A.** — *Sem. des Hôp. Paris*, 1954, nr. 11, p. 562.
19. **Sissous H. A.** — *J. Bone Surg.*, 1956, nr. 38 B, p. 418.
20. **Zizine L.** — *Presse Méd.*, 1955, nr. 44, 915—516.
21. **Zazîbin N. N.** — Virchow's Archiv. 1934. vol. 292, nr. 1.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al XIII-lea

METABOLISMUL SULFULUI

Sulful are o răspîndire largă în tot organismul, el se găseşte în proteine, în enzime, în vitamine şi în diverşi hormoni. Din această cauză, studiul metabolismului sulfului este una din problemele cele mai dificile, deoarece el nu poate fi despărţit de complexul biochimic, reprezentat prin umorile şi ţesuturile corpului animal.

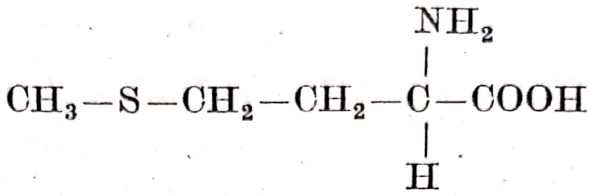
Atît sulful organic, cît şi cel anorganic iau calea transformărilor pe care, în mod obişnuit, le suferă compusul respectiv.

Astfel, studiul sulfului cuprins în molecula unei enzime va fi în realitate un studiu al acelui compus enzimatic. De asemenea, sulful din molecula de proteine sau de lipoizi va suferi transformările obişnuite ale acestora. Toate sistemele catalitice care intervin în metabolismul acestor substanţe iau parte la metabolismul sulfului însuşi. Sulful este întîlnit cel mai adesea sub formă de tiol, tioester, disulfură, sulfonil, sulfură, sub formă heterociclică sau de combinaţi chimici cuprinşi în metionină, cisteină, cistină, taurină, acizii biliari, în acizii mucoitin — sau condroitinsulfuric, în aneurină, mucoproteine. Sulful, ca sulfat, este cuprins şi în compuşii sulfoconjugaţi cu ajutorul cărora ficatul şi rinichiul transformă compuşii toxici aromatici.

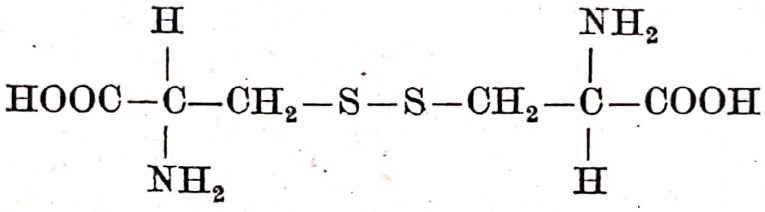
Sulful necesar tuturor acestor compuşi este adus în organism o dată cu alimentaţia, în special prin proteinele ingerate.

Scanned with OKEN Scanner

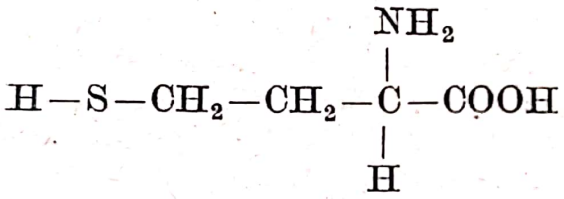
Cele mai importante și mai folosite molecule conținînd sulf sînt :



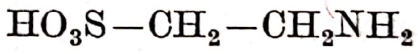
l — metionină



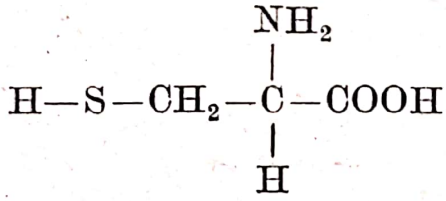
l — cistină



l — homocisteină



taurină



l — cisteină

Am citat aceste formule, deoarece vor fi întîlnite frecvent în cursul expunerii.

Organismul uman poate sintetiza diferite molecule conținînd sulf, plecînd de la metionină. În schimb, organismul animal nu poate sintetiza unii compuși, ca metionina, aneurina și biotina. Sulful conținut în mucină, ovomucină, acid condroitin-sulfuric sau acid mucoitin-sulfuric, ajuns în tractul digestiv, este oxidat prin hidroliză în cistină.

Ingerarea de compuși proteici bogați în sulf asigură organismului, datorită proceselor de transformare din intestin, aportul

de cisteină și metionină. Nevoile organismului pot fi acoperite chiar și prin ingestie de sulfolipoizi, sulf neutru sau sulfați anorganici.

Sulful este pierdut prin descuamarea pielii și prin creșterea unghiilor. El este eliminat prin bilă sub formă de acid taurocolic sau sub formă de rodan (SNC). Unul dintre noi (12), cercetînd în anul 1949 raportul dintre rodanemie și cantitatea de rodan din bila C, a constatat că prin bilă se elimină rodanii în cifre de două-patru ori mai mari decît cantitatea din sînge. Reiese din aceste date rolul pe care-l are ficatul în menținerea echilibrului constant al sulfului; el elimină prin bilă cantități mari de sulf sub formă de rodani, taurocolați sau chiar sulfați. Eliminarea biliară crescută de rodanați demonstrează că ficatul îndeplinește și pe această cale un important rol antitoxic. Creșterea eliminării rodanilor prin bilă arată că în ficat se produce o conjugare a acidului cianhidric cu sulful. Cît timp funcția hepatică este indemnă, neutralizarea antitoxică a acidului cianhidric se face cu ușurință, iar în bila C crește concentrația rodanilor.

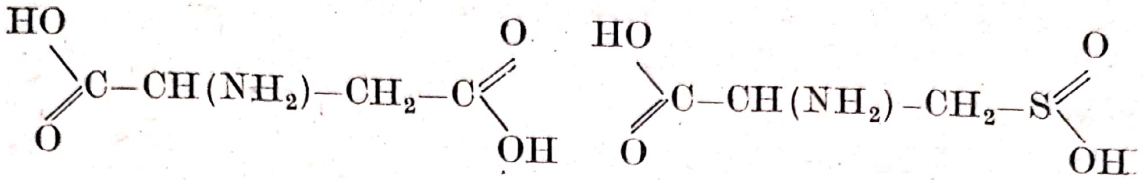
Alterarea gravă a parenchimului hepatic se însoțește totdeauna de o scădere a rodanemiei și a rodanuriei, confirmînd astfel cercetările lui Becher și Schechter. Sulful se elimină din organism și pe cale renală sub formă de sulfați anorganici de sodiu, calciu și de amoniu. Excreția renală de sulf cuprinde aproximativ 80—90% din cantitatea totală eliminată. Numai 6—8% din sulf se elimină prin scaun sub formă de compuși sulfoconjugați ai indolului, scatolului și ai compușilor aromatici intestinali.

Cifra mică a eliminărilor intestinale este o dovadă că aici se resoarbe sulful sosit cu alimentele și că, o dată cu el, se resoarbe o parte din sulful vărsat în intestin prin bilă și sucul pancreatic.

Între cantitatea de sulf ingerată și cea excretată există o balanță echilibrată pentru menținerea căreia luptă tractusul digestiv, ficatul și rinichiul. Legăturile strînse dintre balanța proteică și cea a sulfului arată că devieri patologice ale uneia au răsunet mare asupra celeilate. Dacă ținem seama și de importanța pe care acidul aspartic o are în legătura dintre metabolismul proteic, al glucidelor și al lipidelor, deducem că alterările echilibrului sulfului vor fi urmate de modificări glucido-lipidice.

Din structura chimică a acidului aspartic și a acidului cistein-sulfinic reiese clară întrepătrunderea dintre meta-

bolismul sulfului și cel lipido-glucido-protidic (5, 6). Iată formulele chimice :



acid aspartic

acid cisteinsulfinic

Apropierea structurală chimică corespunde și cu o asemănare a rolului pe care-l joacă în organism. Acidul aspartic, prin intermediul acidului oxalacetic, face legătura cu metabolismul lipidic și glucidic, pe de o parte, și cu cel proteic, pe de altă parte, după cum acidul cisteinsulfinic face legătura între acizii aminați, conținînd sulf și aminoacizii fără sulf. În felul acesta, acidul cisteinsulfinic se situează la răspîntia dintre metabolismul general proteic și celelalte metabolisme. Se observă că legăturile dintre acidul aspartic și cele trei metabolisme generale (proteic, glucidic, lipidic) se fac grație unui compus cu sulf (SH), și anume grație acidului pantotenic — din compoziția coenzimei A — care activează, prin grupul tiol, procesul de acetilare executat de coenzima A.

Întrepătrunderea celor trei metabolisme cu cel al sulfului determină o unitate strînsă, încît orice dereglare a unuia din elemente atrage tulburări în echilibrul celorlalte. Cum în centrul metabolismului general se află ficatul, perturbările funcționale ale lui vor avea răsunet puternic și asupra metabolismului sulfului.

Este cunoscut faptul că o lezare inițială a ficatului produce un dezechilibru metabolic alimentar, care, la rîndul lui, accentuează alterarea hepatică. Același cerc vicios se instalează dacă alterarea alimentară primitivă este urmată de o perturbare funcțională hepatică, ce dezechilibrează și mai mult raportul protido-lipido-glucidic. Deci, problema tratamentului unui bolnav de ficat nu se rezumă doar la o administrare de compuși organici, ci necesită și o încercare de echilibrare a raportului dintre metabolismul protidic, pe de o parte, și metabolismul glucido-lipidic pe de altă parte. Reechilibrarea acestui raport constituie în realitate o terapeutică a dezechilibrului balanței sulfului organic.

Forma de sulf organic frecvent întîlnită este cea cuprinsă în metionină, cisteină și cistină. Aceste molecule suferă

transformarea obișnuită a proteinelor. Transformările chimice ale metioninei sînt redate în următoarele ecuații :

$$\underset{\text{metionină}}{HOOC-CH(NH_2)-CH_2-CH_2-SCH_3} + AH \rightleftharpoons$$

$$\rightleftharpoons HOOC-CH(NH_2)-\underset{\text{homocisteină}}{(CH_2)_2-SH} + ACH_3$$

$$\underset{\text{homocisteină}}{HOOC-CH(NH_2)-CH_2-CH_2-SH} + HOCH_2-CH(NH_2)-COOH \rightarrow$$

$$HOOC-CH(NH_2)-(CH_2)_2-S-CH_2-CH(NH_2)-COOH + H_2O \rightarrow$$

$$HOOC-CH(NH_2)-(CH_2)_2-S-CH_2-CH(NH_2)-COOH + H_2O \rightarrow$$

$$HOOC-CO-CH_2-CH_3 + NH_3 + HS.\ \underset{\text{cisteină}}{CH_2-CH(NH_2)-COOH}$$

Ecuațiile acestea oglindesc toate trecerile pe care le suferă metionina spre a deveni „activă", adică donatoare de grupuri metil, cît și etapele intermediare pînă la stadiul de cisteină. Aceasta, fiind supusă unui proces de desulfurare, se va descompune în hidrogen sulfurat, amoniac și acid piruvic. Prin apariția acidului piruvic în lanțul transformărilor, ajungem la legătura între compușii cu sulf și ciclul tricarboxilic al lui Krebs, o probă convingătoare a unității dintre diversele metabolisme.

Datele recente experimentale au arătat că, pe lîngă această desulfurare a cisteinei terminată la acid piruvic, amoniac și hidrogen sulfurat, există și posibilitatea unei oxidații intense a cisteinei, mai ales în ficat și rinichi, prin care cisteina se transformă în cistină și apoi în acid cisteinsulfinic. Acidul cisteinsulfinic sub acțiunea unui sistem enzimatic hepatic (Fromajot) este schimbat într-un sulfit anorganic și alanină. Plecînd deci de la proteinele bogate în metionină, datorită unor transformări succesive, se ajunge, fie la acid piruvic și sulf anorganic ce poate fi oxidat, fie la alanină și sulf anorganic. Eliminarea moleculei de S și eliberarea unei molecule de alanină arată și ele legătura strînsă dintre metabolismul protidic și cel al sulfului. Datele recente consideră însă că metionina, înainte de a intra în acțiune, suferă un proces de activare. Una dintre căile de acțiune ale metioninei a fost arătată mai sus. Experimental, s-a dovedit că metionina devine donator de grupuri metil, numai dacă a fost pusă în prezența și a intrat în reacție cu ATP (adenozintrifosforic).

Activarea metioninei prin intermediul ATP-ului leagă metabolismul proteic și deci pe cel al sulfului de faza anaerobiotică a metabolismului glucidic. Pentru a arăta raportul strîns dintre metabolismul sulfului și celelalte trei metabolisme, vom

Scanned with OKEN Scanner

insista asupra procesului de desulfinare a acidului cisteinsulfinic, desulfinare produsă în ficat sub acțiunea unei enzime.

Înlănțuirea proceselor chimice este foarte grăitoare și de aceea reproducem după Fromajot (7), aceste ecuații :

acid cisteinsulfinic — acid oxalacetic

$$HOOC-CH(NH_2)-CH_2-SO_2H + HOOC-CO-CH_2-COOH \rightleftharpoons \quad A$$

acid β—sulfinilpiruvic — acid glutamic

$$(HOOC-CO-CH_2-SO_2H) + HOOC-CH(NH_2)-CH_2-CH_2-COOH \quad B$$

acid β—sulfinilpiruvic — acid piruvic

$$(HOOC-CO-CH_2-SO_2H) \rightleftharpoons HOOC-CO-CH_3 + SO_2$$

acid piruvic — acid glutamic

$$HOOC-CO-CH_3 + HOOC-CH(NH_2)-CH_2-CH_2-COOH \rightleftharpoons \quad C$$

alanină — acid α—cetoglutaric

$$HOOC-CH(NH_2)-CH_3 + HOOC-CO-CH_2-CH_2-COOH$$

De la început se observă că procesul de desulfinare necesită prezența acidului oxalacetic și a acidului glutamic. Lipsa unor factori enzimatici sau a unor aminoacizi, ca acidul glutamic, poate favoriza apariția unor procese de intoxicație endogenă cu blocarea funcției antitoxice hepatice.

Într-adevăr, catalizarea acidului β - sulfinilpiruvic în prezența oxigenului și a ionilor de mangan ușurează descompunerea în SO_2 și acid piruvic. Acesta, sub acțiunea acetilcoenzimei A, trece în acid oxalacetic, care, prin transaminare enzimatică, se transformă în acid aspartic, luînd drumul sintezei proteice. Tot așa și transformarea acidului piruvic în stadiul de acid α - cetoglutaric are rol important în sinteza proteică și în buna funcțiune a țesutului nervos și a celui hepatic.

Pe lîngă procesele de transaminare (1, 2, 4) ce leagă strîns ciclul citric de metabolismul sulfului, se observă cum prin desulfinare iau naștere alanina și acidul glutamic. Procesul de desulfinare se face în realitate pe cale transaminativă trecînd printr-o verigă intermediară reprezentată de acidul β - sulfinilpiruvic. Eliminările sulfului anorganic sînt deci legate de procesele de transaminare, intricîndu-se cu verigile ciclului tricarboxilic. De aici se nasc însă și aspecte terapeutice principiale, deoarece desulfinarea necesită, nu numai integritatea enzimatică, ci și o serie de aminoacizi, ca acidul α - cetoglutaric, acidul glutamic. Chiar și trasaminarea acidului cisteinsulfinic în prezența acidului

α - cetoglutaric și transformarea lui în acid sulfinilpiruvic și acid glutamic se fac tot prin intermediul ciclului citric. Alanina și acidul α - cetoglutaric eliberează acid glutamic și acid piruvic. În acest stadiu, acidul piruvic în prezența acidului cisteinsulfinic dă naștere la acid sulfinilpiruvic și alanină. Ritmul acestor transaminări, care leagă metabolismul sulfului de ciclul citric, este mult încetinit, în cazul cînd animalele prezintă o carență alimentară. Dacă acidul cisteinsulfinic nu suferă un proces de decarboxilare, se elimină prin urină o cantitate mare de taurină. Iată deci o formă de eliminare a produșilor cu sulf, care oglindește lipsa procesului de decarboxilare activă, determinată de lipsa vitaminei B_6 (piridoxalfosfat). Această formă de degradare a acidului cisteinsulfinic nu este singura. În cazul unei carențe alimentare, acest acid suferă o degradare prin transaminare și eliberare de sulf anorganic.

Se observă, din aceste date, rolul carențelor alimentare în degradarea transaminativă a acidului cisteinsulfinic sau în decarboxilarea lui sub acțiunea vitaminei B_6. Datele de mai sus pot fi completate cu posibilitatea formării acidului cisteinsulfinic pe calea sulfului anorganic. Astfel, acidul β - sulfinilpiruvic s-ar forma din unirea sulfitului anorganic cu acidul oxalacetic :

$$\underset{\text{Acid β-sulfinilpiruvic}}{HOOC-CO-CH_2-SOOH} \rightleftharpoons \underset{\text{Acid piruvic}}{HOOC-CO-CH_3} + SO_2$$

$$\underset{\text{Acid oxalacetic}}{HOOC-CO-CH_2-COOH} \rightleftharpoons \underset{\text{Acid piruvic}}{HOOC-CO-CH_3} + CO_2$$

Acidul β - sulfinilpiruvic, suferind un proces de transaminare în prezența acidului glutamic, se transformă în acid cisteinsulfinic. Pe această cale se ajunge la compusul cel mai important al metabolismului sulfului, care joacă un rol asemănător cu cel pe care îl are acidul aspartic în metabolismul proteic. Acidul cisteinsulfinic este un compus care, prin transaminare, dă naștere acidului β - sulfinilpiruvic și care, prin oxidare, se transformă în acid cisteic, iar prin decarboxilare în taurină. Toate aceste trei procese, care duc la acidul β - sulfinilpiruvic, fac să se întrevadă importanța acestui compus în arderile celulare. Transformările suferite de acest corp — acidul cisteinsulfinic în contact cu diferiți compuși ai ciclului tricarboxilic — arată unitatea metabolismului sulfului cu metabolismul general celular. Rezultatele obținute de noi în cercetările eliminării corpilor carbonilați prin urină la bolnavii cu afecțiuni

intestinale, la hepatici și hipertensivi, corespund cu tulburările în unitatea acestor metabolisme. Într-adevăr, pe un număr de 60 de bolnavi, am găsit totdeauna o creștere a acidului piruvic eliminat prin urină, dovedind că, în toate cele trei grupe de bolnavi (cu afecțiuni intestinale, hepatici și hipertensivi) metabolismul general al organismului suferă. Mai mult decît atît, procesul de intoxicație piruvică este cu atît mai avansat, cu cît boala este mai înaintată și ajunsă într-un stadiu ireversibil. Care este factorul comun care dă unitatea de manifestare umorală, și anume intoxicația piruvică, la aceste trei tipuri de bolnavi? Prin prisma datelor clasice, excesul corpilor carbonilați în urină ar fi dovada unei carențe de aneurină și de cocarboxilază. În aceste cazuri, scade procesul de fosforilare datorit unei alterări funcționale hepatice, în toate cele trei tipuri de boli. Alterarea hepatică produsă printr-o boală hepatică primitivă, printr-o hipoxie de origine hipertensivă sau printr-o încărcare cu produși toxici de resorbție intestinală, aduce după sine o scădere a coenzimei A, o reducere a fosforilării aneurinei și o slăbire a activării arderilor acetice. Acești factori fac ca arderea moleculei de piruvat să se facă cu greutate, țesuturile impregnîndu-se cu acid piruvic, iar țesutul nervos să sufere un exces toxic amoniacal, rezultat din lipsa de transformare a acidului glutamic în glutamină.

Prin fosforilare defectuoasă se ajunge, la bolnavii citați, la o refacere înceată a potențialului energetic muscular (ATP-ul) (3) la o sinteză proteică slabă și ca atare la o protecție hepatică din ce în ce mai scăzută. Dacă la aceste fapte se adaugă predominanța fazei anaerobe asupra celei aerobe în arderea glucidică, se pot explica, atît epuizarea depozitului glicogenic al ficatului și mușchiului, cît și creșterea cantității de acid piruvic.

Se pot recunoaște alterări ale bilanțului sulfului într-o serie întreagă de boli. Deoarece nu am putut cerceta sulful total circulant, ne-am fixat asupra unui singur compus cu sulf, și anume asupra rodanului, care este un compus alcalin al sulfocianatului (CNS).

Într-o lucrare anterioară (12), am cercetat pe un număr de 70 de cazuri conținutul sanguin în acești compuși pentru a putea astfel trage concluzii asupra metabolismului general al sulfului. Un studiu asemănător a fost făcut înaintea noastră de Becher.

Omul normal are o rodanemie variind între 0,90 și 1 mg%.

Rezultatele obținute de noi se află în figura 46.

Scanned with OKEN Scanner

Din acest tabel se poate vedea cum rodanemia este uşor crescută în hepatitele epidemice uşoare, fiind în schimb scăzută în insuficienţa hepatică şi în comele hepatice.

Rodanemia este scăzută în hipertensiunea prin arterioscleroză, însă are cifre peste normal în hipertensiunea esenţială.

Diagnostic	Normal	Duodenite	Icter parenchimatoase			Icter mecanic	Nefrite acute	Pneumonie
			Come	Severe	Uşoare			
Rodan în sînge mg %	1 mg	0,72-0,75	0,32-0,35	0,30-0,64	0,81-1,02	0,92	0,50-0,75	0,71 0,31
Nr. cazurilor	IV	II	II	XIV	VII	I	V	II

Hipertensiune		Pleurezie serofibrinoasă	Reumatism poliarticular		Ciroză decompens.	Insuficienţă cardiacă	Endocard. diastolică	Abces pulmonar	Diverse	Tbc cavitar	Total
Esenţială	Art. scl.		acut	subacut							
1,24-1,40	0,57-0,65	0,65-1,36 0,43	1,37-2,14	0,70 0,90	0,50-0,70	0,40-1,24 0,60-0,76	0,001	0,55	0,67-0,75	0,67-0,88	
III	IV	V	IV	II	III	VI	I	II	II	II	70

Fig. 46. — Rodanemia în diferite boli.

Afecţiunile care evoluează cu o hepatită concomitentă, ca pneumonia, endocardita lentă etc., prezintă o scădere a rodanilor sanguini ca în hepatite.

Reumatismul poliarticular acut are cea mai mare rodanemie, pe cînd reumatismul cronic deformant se manifestă printr-o rodanemie scăzută.

Din aceste constatări se impune o concluzie practică, şi anume că administrarea de sulf sub formă asimilabilă fie organică (metionină), fie sub formă de hiposulfit este o necesitate terapeutică de prim ordin în procesele ce se însoţesc de o scădere manifestă a rodanilor sanguini, adică în insuficienţele hepatice, în reumatismele cronice şi în arterioscleroze.

Datele de mai sus ne-au fost confirmate de o serie de fapte clinice; astfel în arterioscleroza coronariană asociată cu arterioscleroză cerebrală, am obţinut rezultate foarte bune printr-un tratament metioninic, pe care l-am aplicat din convingerea că

Scanned with OKEN Scanner

în parte pierderea elasticității vasculare se datorește carenței în sulf a peretelui arterial. Mai mult decît atît, rezultatele bune obținute în angorul coronarian arterioscleros prin tratament heparinic se datoresc și faptului că heparina, pe lîngă acțiunea sa asupra macromoleculelor lipido-protidice, ar interveni și prin sulful pe care-l conține. Aceeași explicație ar putea să o aibă și ameliorarea obținută în reumatismele degenerative prin heparinoterapie. Atît arterioscleroza, cît și reumatismul cronic degenerativ, se caracterizează prin scăderea rodanemiei. Trebuie să remarcăm și scăderea accentuată a permeabilității capilare întîlnite de noi în arteritele senile sau arterioscleroase ca și în hipertensiunile moderate asociate cu arterioscleroză. Aceste cifre arată că schimburile nutritive tisulare sînt în aceste cazuri mult sub limita inferioară a normalului. Un tratament care mărește debitul schimburilor transparietale va ameliora și semnele clinice subiective ale bolnavilor. Heparina, prin acțiunea sa vasodilatatoare, antiexsudativă și de sfărîmare a moleculelor mari lipido-protidice, ameliorează circulația în vasele mici și astfel și nutriția tisulară. Rezultatele obținute prin tratamentul cu heparină sau cu sulf (balnear, hiposulfit etc.) în artroze și în arterioscleroze confirmă cercetările noastre asupra conținutului în sulf al sîngelui.

Observații clinice asupra unor indivizi supuși unor îndelungate lipsuri alimentare, în special de proteine, au arătat că, pe lîngă o tulburare hidrică, apar la acești bolnavi și modificări ale volumului și ale consistenței hepatice. Anatomopatologic se găsește un ficat gras cu încărcare și degenerescență grasă. Era firesc, deci, ca în fața acestei constatări să se treacă la studiu experimental. Prin el s-a putut stabili importanța proteinelor în economia generală și în troficitatea celulei hepatice.

Întrebuințarea proteinelor și a cazeinei a oprit și degenerescența grasă a ficatului.

Studiile experimentale au arătat că metionina și colina împiedică încărcarea grasă a ficatului ba chiar eliberează ficatul gras de lipidele în exces.

Dintre substanțele lipotrope sînt cunoscute: pancreasul crud, metionina, colina, betaina, cazeina, lipocaicul, cistina, inozitolul, iar, după unii autori, chiar lecitina.

Grupul antilipotrop cuprinde cistină, cisteină, homocisteină, biotină, excesul de grăsimi, alcoolul (carențele proteice, acidul nicotinic, tiamina, riboflavina, piridoxina).

Substanțele lipotrope sînt încorporate în molecula fosfolipidică, favorizînd transportul și metabolismul ei. Astfel, este

Scanned with OKEN Scanner

ajutată degresarea celulei hepatice și se instalează o circulație sanguină și biliară mai bună.

Totuși, datele clinice nu semnalează rezultate remarcabile în hepatitele acute. Ca în orice terapeutică, s-a cerut prea mult acestor substanțe și nu s-a făcut o minuțioasă diferențiere a cazurilor indicate pentru acest tratament.

În hepatitele acute, încărcarea grasă este excepțională. De aceea metionina nu va fi folosită decît ca un acid aminat corector al deficienței proteice. Metionina nu realizează acest lucru, decît asociată cu alți aminoacizi.

Substanțele lipotrope dau rezultate și își găsesc aplicație în comele hepatice, în insuficiențele hepatice (mici), în aportul alimentar redus, în leziunile hepatice subcronice cu carență proteică, în ficatul gras din hipoproteinemii, intoxicații chimice etc.

Tot aici este locul să subliniem că datele recente socotesc steatozele hepatice ca fiind de diferite origini. De aceea, metionina, și ca atare colina, nu vor înlătura încărcarea grasă și nu vor avea indicație terapeutică decît în steatoza prin lipsă metioninică sau colinică.

Cercetările chimice au arătat că concentrația de metionină este absolut normală în hepatitele acute, care explică de ce tratamentul lipotrop nu influențează evoluția bolii. Datele acestea creează o noțiune obligatorie pentru medic, și anume aceea de coeficient de folosire metioninică. Trebuie precizată cantitatea de substanțe lipotrope ce trebuie administrată. Numai cînd eliminarea substanței lipotrope va fi scăzută, față de o ingestie cunoscută, putem socoti că tratamentul nostru este util bolnavului.

Dată fiind acțiunea lor oarecum selectivă, mulți autori sînt împotriva întrebuințării substanței pure. Majoritatea clinicienilor preferă un complex de acizi aminați sub formă de lizate de cazeină sau chiar brînză naturală, la care adaugă infuziile de corhormon.

Aceste date cît și observația clinică a unor mai bune rezultate terapeutice obținute cu brînză de vacă sau cu hidrolizate de acizi aminați, au arătat că în procesul de sinteză proteică, atît de necesară refacerii parenchimului hepatic, este nevoie de unii acizi aminați care lipsesc substanțelor lipotrope propriu-zise.

Este cunoscut că sinteza proteinelor în plante se face numai în prezența acidului glutamic. Dar acidul glutamic se poate

Scanned with OKEN Scanner

combina cu uşurinţă cu glicocolul şi cisteina, dînd naştere unui peptid foarte important, glutationul.

Dozările noastre de glutation oxidat şi redus la hepatici ne-au arătat o scădere a glutationului redus şi o creştere a glutationului oxidat în insuficienţele hepatice ale hepatitelor cronice şi ale cirozelor.

Acidul glutamic este sintetizat în organism şi îndeosebi în ficat. Dacă există o leziune hepatică difuză, sinteza acidului glutamic suferă şi prin aceasta suferă tot anabolismul protidic.

În aceste cazuri, combinaţia sa cu acidul pantotenic nu se mai face şi astfel se naşte o lipsă de acid pteroilglutamic, care explică apariţia anemiei macrocitare la hepatici.

Lipsa acidului glutamic opreşte în loc procesele de transaminare.

De altfel, observaţia clinică şi studiile experimentale au arătat că administrarea unui singur acid aminat (ca de exemplu a metioninei), nu numai că nu corectează deficitul aminoacidic, dar îl accentuează. De aceea se recomandă ca administrarea metioninei să se facă împreună cu alţi acizi aminaţi, căci altfel se produce un dezechilibru mare aminoacidic şi un consum exagerat de vitamină B_2.

În ceea ce priveşte puterea metilantă a metioninei, ea stă la baza proceselor anabolice şi catabolice ale acestui acid aminat. Blocarea acestei capacităţi de metilare sau lipsa ei duce la steatoză. Prin funcţia sa metilantă, metionina are o puternică acţiune lipotropă.

Funcţia lipotropă a metioninei se exercită şi asupra rinichiului, avînd o acţiune de protecţie. Dezechilibrul protido-lipidic ce se naşte în cursul unui proces difuz hepatic afectează deopotrivă membranele celulare şi îndeosebi pe ale eritrocitului. Administrările de metionină determină o reechilibrare a structurii membranei, o creştere a fierului şi cuprului plasmatic, o mai activă formare a stromei eritrocitare şi a sintezei hemoglobinice. În anemiile macrocitare, administrările de metionină au adus ameliorări categorice.

Acţiunea eritropoetică a metioninei s-ar explica şi prin faptul că ar folosi ca material de construcţie a eritrocitelor. După alţii, acţiunea ei asupra eritrocitelor ar fi o consecinţă a ameliorării funcţionale hepatice. Din acest punct de vedere, se ştie că ficatul este locul de depozitare a principiului antianemic, alterările lui putînd duce la transformarea unei eritropoeze normoblastice într-una megaloblastică. Astfel, se nasc anemiile

Scanned with OKEN Scanner

macrocitare ale hepaticilor, pe care le înlătură tratamentul lipotrop.

Cele două proprietăți importante ale metioninei și cisteinei, și anume transmetilarea și transsulfurarea, par să aibă un rol important în creștere și în respirația celulară.

Chiar și înmulțirea microbiană necesită prezența activă a grupului SH. Blocarea acestui grup activ are un efect bacteriostatic. Transformarea grupării active (—SH) într-o grupare disulfurată prin oxidare — S — S — (glutation) este suficientă ca să oprească în loc înmulțirea microbiană. Acesta ar fi mecanismul de acțiune bacteriostatică a antibioticelor. Cantitatea de acid glutamic joacă un rol important în sensibilitatea la antibiotice a diferiților germeni, cît și în transformarea lor din germeni gram-pozitivi penicilino-sensibili în germeni gram-negativi penicilinorezistenți.

Studii bacteriologice au arătat cum culturile microbiene cresc cu mai multă ușurință în prezența metioninei. Această proprietate s-ar datori îndeosebi grupului SH. Acțiunea antibioticelor asupra culturilor microbiene este minimă în prezența metioninei. Datele acestea explică unele fapte clinice observate la hepaticii tratați vreme îndelungată cu metionină. Acești bolnavi prezintă deseori puseuri colangitice subfebrile, care necesită un tratament antibiotic. Pentru a evita o lipsă de eficiență a antibioticelor asupra febrei citolitice se preferă întrebuințarea hidrolizatelor proteice. În terapeutica diverselor procese hepatice febrile nu este recomandată îmbinarea tratamentului lipotrop cu cel antibiotic.

În ultimul timp au fost introduse în tratamentul intoxicațiilor cu arsenic și metalele grele DMP (dimercaptopropanolul). Aceste substanțe inhibă funcția enzimatică prin blocarea grupării active SH. DMP-ul este un ditiol, adică conține două grupări active — SH.

$$\begin{matrix} HS - C = \\ | \\ HS - C = \end{matrix}$$

Acestea se pot fixa pe metalul toxic, menajînd astfel funcția enzimelor celulare.

Din cauza rezultatelor bune obținute în aceste intoxicații și datorită bogăției în grupări active sulfhidrice, DMP-ul a fost întrebuințat ca substanță lipotropă la hepatici. În străinătate și la noi, DMP-ul, și îndeosebi forma asociată cu acid ascorbic a dat rezultate tot atît de bune, poate chiar mai bune decît

Scanned with OKEN Scanner

metionina, în hepatitele acute cu sindrom intens toxic sau în cele cu tendință la evoluție subcronică. Forma de DMP asociată cu vitamina C este perfect tolerată de bolnavi. Se administrează 2—3 mg/kilocorp pe cale intravenoasă.

În studiul influențelor tulburărilor proteice asupra metabolismului general, am arătat rolul esențial, în sinteza proteinelor, al acidului glutamic. Am spus că, prin unirea lui cu acidul pantotenic, dă naștere acidului pteroilglutamic. Acidul folic pare că are un rol deosebit în sinteza serinelor și proteinelor, deoarece în lipsa sa crește eliminarea de porfirine prin fecale și urină. Această lipsă determină o anemie și, în același timp, o scădere a sintezelor proteice, adică două elemente (anoxie anemică și carență proteică) ce vor grăbi încărcarea grasă a ficatului.

Vitamina B_{12} a intrat în tratamentul proceselor hepatice-steatozice (13), fiind identificată cu factorul extrinsec. Alterarea funcțională hepatică va determina o lipsă de formare a principiului antianemic. Astfel, își va face apariția o anemie de un anumit tip (megalocitar).

Dar vitamina B_{12} s-a dovedit a fi un transportor al grupărilor de H pentru radicalii disulfurați —S—S—.

Prin acest mecanism, vitamina B_{12} ia parte importantă în metabolismul proteinelor, și anume în sinteza anumitor acizi aminați ai creșterii celulare, ca și în sinteza ribonucleinelor nucleilor celulari.

Vitamina B_{12} mărește procesul de sinteză a metioninei din homocisteină, catalizînd fixarea procesului grupării metil în homocistină. Prin acest mecanism și prin sinteza acizilor dezoxiribonucleici, vitamina B_{12} îndeplinește o acțiune de protecție față de încărcarea grasă hepatică. Prin intervenția sa în procesul de sinteză a acizilor aminați și prin acțiunea asupra sintezei timidinei și a nucleoproteinelor nucleare, vitamina B_{12} joacă un rol important în structura celulară. Creșterea celulară, refacerea celulară sînt ajutate de vitamina B_{12}.

Din aceste motive, vitamina B_{12} are o aplicație largă în afecțiunile hepatice, îndeosebi în cele ce merg spre agravare. Astfel, în hepatitele epidemice cu mers agravant a adus adesea ameliorări simțitoare.

Gruparea activă SH, indiferent cărui compus chimic îi aparține, are între altele un rol important în echilibrul hidro-electrolitic. Astfel, s-a arătat că legăturile SH (din glutation) activează colinesteraza, care mărește transportul de K și împiedică pe cel de Na, inhibă enzimele fosforilizante, blocînd

astfel transportul de fosfați către celule. Transporturile de la acest nivel sînt de tipul endergonic transformînd fosfatul în polifosfați sau ATP (Lindberg). În acest sens, s-au descris în peretele capilar enzime de tip fosfatază și fosfoamidază.

Datele privitoare la metabolismul sulfului arată că acest compus mineral joacă un rol important, îndeosebi în procesele de apărare antitoxică a organismului. Ionul sulfat SO_4^{--} a cărui concentrație sanguină este de 3—5 mg% de ml sînge și care crește în bolile hepatice, în insuficiența cardiacă, în bolile renale, joacă un rol important în neutralizarea produșilor toxici de putrefacție intestinală. Este necesară o funcție antitoxică hepatică perfectă și o cantitate anumită de sulfat pentru ca acești produși toxici să fie neutralizați. Alterările hepatice, avînd adesea nevoie de o dietă bogată în proteine, măresc conținutul în produși toxici intestinali prin două mecanisme, și anume : *a*) prin deficiența hepatică și *b*) prin adăugarea în timp și progresiv a unei componențe chimice intestinale. Un ficat ajuns în acest stadiu este greu de influențat prin tratament, deoarece componenta intestinală accentuează , insuficiența hepatică.

Altă eventualitate frecvent întîlnită este aceea a bolnavilor suferinzi de colite cronice de putrefacție, la care resorbția produșilor toxici intestinali depășește la un moment dat efortul funcțional hepatic. Bolnavul devine un intoxicat cu compuși aromatici și compuși de decarboxilare proteică.

Noi am cercetat în Spitalul „C. Davila" reacția xantoproteică, indicanuria și urobilina în urina bolnavilor hepatici, intestinali și hipertensivi (pe un număr de 60 de cazuri).

Procesele avansate ale hepatitelor cronice, ale hipertensiunilor arteriale (cu scleroze renale) s-au însoțit totdeauna de reacții intens pozitive. Reacțiile sînt cu atît mai intense, cu cît procesul hepatic sau cel renal este mai avansat. Rezultatele acestor reacții au fost intens pozitive și în procesele de putrefacție intestinală. În acest fel, se dovedește importanța intoxicației intestinale în accentuarea tabloului de boală. Bolnavii hepatici, ca și cazurile de hipoxii hipertensive, au o importantă componentă intestinală, caracterizată, între altele, prin intoxicație piruvică, prin intoxicație cu compuși aromatici de origine intestinală și prin intoxicație cu compuși histaminici tot de origine intestinală.

Așa cum am arătat mai sus, intoxicația piruvică arată o lipsă de cocarboxilază și de coenzimă A (8, 9), iar intoxicația cu indican sau compuși aromatici este expresia unei blocări a

Scanned with OKEN Scanner

funcției antitoxice hepatice exercitate prin intermediul SO_4^{--} anorganic. Atît intoxicația piruvică, cît și intoxicația cu produși de putrefacție intestinală se datoresc lipsei unor compuși a căror grupare activă este SH sau SO_4. Într-adevăr, intoxicația piruvică este provocată de lipsa aneurinei și de lipsa activării acetice prin coenzima A, a cărei grupare activă este SH.

Lipsa coenzimei A sau a cocarboxilazei dovedește o alterare funcțională hepatică. Alterarea hepatică duce la rîndul ei la o insuficientă neutralizare a compușilor aromatici intestinali. În acest fel, la bolnavul hepatic, intestinal sau hipertensiv, datorită sindromului toxic intestinal — care agravează starea generală a bolnavilor — se schimbă culoarea tegumentelor, care capătă un aspect palid. Deci, în cursul evoluției unui proces hepatic, componenta intestinală nu poate fi neglijată, întrucît, la un moment dat, ea îl poate agrava sau redeștepta, fapt care apoi accentuează dezechilibrul funcțional intestinal. Factorii patogenici ai hepatitelor cronice se autoîntrețin și se accentuează reciproc, fie activînd un proces stins, fie agravînd unul evolutiv. Deoarece bilanțul sulfului se intrică cu metabolismul general lipido-protido-glucidic, tratamentul unilateral cu un singur compus cu sulf nu poate aduce după sine reechilibrarea tuturor acestor metabolisme. Nici chiar metionina nu dă rezultate dacă nu poate fi activată de ATP. Acesta este diminuat în stările hipoxice, atît de natură vasculară, cît și de natură hepatică, renală sau sanguină.

Mai mult chiar, s-a dovedit că tratamentul cu metionină, îndelungat și în cantitate mare, este nu numai lipsit de efect, dar chiar nociv. Azi se știe că un acid aminat singur, administrat vreme îndelungată și în cantitate mare, spoliază celulele de ceilalți aminoacizi și de vitamine.

De aici se impune ca o necesitate de conduită terapeutică să se îmbine administrarea metioninei cu alți aminoacizi, în cantitate mică și periodic, deoarece este necesar un echilibru perfect între administrarea unui aminoacid bogat în sulf și a celorlalți aminoacizi. Dacă acest principiu nu se respectă, se ajunge la aspecte de carență, mai ales proteică.

Pentru a evidenția și mai mult raportul dintre metabolismul proteic și cel al sulfului, reamintim că, în toate carențele proteice, cresc eliminările pe cale urinară de compuși cu sulf. Tratamentul de refacere a balanței sulfului necesită o echilibrare a întregului metabolism general. Numai astfel se ajunge la un bilanț normal al sulfului și la o protecție sigură hepato-renală.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. **Braunştain A., Kriţman M. G.** — *Enzimologia*, 1937, nr. 2, 129—146.
2. **Braunştain A.** — Biochim a aminoacizilor, Ed. Academiei de ştiinţe medicale a U.R.S.S., Moscova, 1949.
3. **Cantoni Gl.** — *Metabolism of the phosphorus*. vol. II, Editura Williams & Wilkins Baltimore, 1952.
4. **Kriţman M. G.** — *Biohimii*, 1943, nr. 8, p. 85.
5. **Fromajot Cl.** — *Advances in Enzymology*, 1951, nr. 7, p. 369.
6. **Fromajot Cl.** — *Enzymes*. vol. II, Asoc. press., New-York, 1955.
7. **Fromajot Cl.** — The Harvey Lectures, Series 49, New-York, 1955.
8. **Lipman J.** — *Biol. Chem.*, 1953, nr. 3, p. 173.
9. **Lipman J, Iones Hilz, Lynen.** — *An. chem soc.*, 1953, nr. 75, p. 3 285.
10. **Mihai C., Hulubei P., Pavelescu S.** — Ses. I.P.S.M.F., februarie 1956, p. 89.
11. **Mihai C., Constantinescu-Wappler** — Ses. I.M.F., Bucureşti, 1956. p. 152—153.
12. **Mihai C., Micu D., Popescu I., Rădulescu I.** — *Bulet. şt. med.* Acad. R.P.R., tom II, nr. 10, 1950, p. 1385—1390.
13. **Popescu Gr. I., Nachmann R.** — *Viaţa medicală*, 1956, nr. 5, p. 83.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al XIV-lea

ROLUL VITAMINELOR ÎN ECHILIBRUL HIDRIC

Vitaminele joacă un rol important în menținerea unei balanțe hidroelectrolitice normale. Intensitatea și viteza diverselor reacții chimice sînt strîns legate de prezența sau de absența unor anumite vitamine.

Metabolismul general și cel parțial al substanțelor alimentare este hotărît în mare măsură de variațiile cantitative ale vitaminelor. Trebuie să amintim, în fine, influența exercitată de vitamine asupra procesului de oxidare și de respirație celulară, asupra schimburilor endoteliale sau celulare și în sfîrșit asupra secreției diferitelor glande endocrine, prin intermediul cărora ele iau o parte activă la dinamica hidro-minerală.

Vitamina A. În ceea ce privește metabolismul apei, vitamina A posedă un antagonism funcțional față de hormonul tiroidian. Un exces de hormon tiroidian necesită un consum mare de vitamină A. Se ajunge în felul acesta la stricarea echilibrului ponderal. Scăderea în greutate obținută se asociază cu modificări cantitative ale apei (vezi capitolul „Apa și glandele endocrine").

Găsim o cantitate crescută de vitamină A în hipotiroidii — în mixedeme — concomitent cu o creștere a lipemiei totale sau a colesterolemiei. O asemenea modificare a lipemiei, o dată cu creșterea carotinemiei, se întîlnește și în nefroza lipoidică și în diabetul gras. Se cunoaște faptul că între grăsimi și vitamina A există o legătură strînsă. Lipemia crește dacă se administrează vitamina A. Dar variațiile lipemiei, într-un sens sau într-altul, se însoțesc de modificări cantitative lichidiene.

Acțiunea vitaminei A asupra metabolismului hidric se exercită prin încă alte două mecanisme, și anume: prin

Scanned with OKEN Scanner

modificările cantitative ale glicogenului hepatic şi prin alterările ce se produc (în cazul carenţei) la nivelul glandelor sudoripare şi sebacee.

O concentraţie insuficientă de vitamina A duce la scăderea glicogenului hepatic şi deci la tulburările hidrice caracteristice în aceste condiţii. Dar lipsa vitaminei A poate determina tulburări hidrice prin creşterea hormonului tireotrop hipofizar.

Vitamina E ar interveni, după unii, în procesele de oxido-reducere. Grupul tocoferolilor ia parte activă în schimburile lichidiene ale organismului. S-a arătat la „Sindromul de insuficienţă capilară" (3, 7, 9) cum, prin acţiunea neuro-musculară, tocoferolii măresc tonusul celulelor stelate pericapilare ale lui Rouget. În felul acesta vitamina E are o acţiune de netăgăduit în hemoragiile produse prin alterarea rezistenţei capilare (10). Tocoferolii lucrează prin patru mecanisme: *a*) prin inhibiţia excesului de foliculină, *b*) prin scăderea consumului de acid ascorbic şi de flavone (vitamina P), *c*) prin creşterea tonusului capilar şi *d*) prin diminuarea consumului de oxigen tisular.

Restabilind rezistenţa capilară între limite normale, schimburile dintre vase şi interstiţii se echilibrează, iar semnele hemoragice ale sindromului de insuficienţă capilară pot fi remise prin tratamentul cu vitamina E.

În cercetări experimentale pe păsări se observă că lipsa vitaminei E determină un consum exagerat de oxigen şi duce la apariţia unei diateze exsudative. Pe lîngă o alterare a rezistenţei capilare, apare o hiperpermeabilizare capilară cu formare de edeme, de infiltrări edematoase ale ţesutului subcutanat şi ale musculaturii şi de colecţii lichidiene în cavităţi, uneori cu aspect hemoragic.

Edemele carenţiale, chiar şi cele întîlnite la om, se datoresc în oarecare măsură şi lipsei de vitamină E. În acest caz, creşterea permeabilităţii capilare duce la accentuarea dezechilibrului preexistent dintre o presiune hidrostatică mult crescută şi una coloidosmotică în scădere progresivă. La rîndul lor, edemul interstiţial, cît şi consumul celular crescut de oxigen — rezultat din lipsa tocoferolilor — măresc starea de anoxie ce va altera şi mai mult schimburile dintre vase şi interstiţii, pe de o parte şi dintre interstiţii şi celule, pe de alta. Ia naştere deci prin scăderea vitaminei E întîi un dezechilibru capilaro-conjunctiv urmat de dezechilibrul balanţei hidro-electrolitice a organismului, concomitent cu tulburări ale echilibrului acido-bazic. Un consum neeconomic de oxigen, prin lipsa vitaminei E, va exista în toate ţesuturile şi deci şi

Scanned with OKEN Scanner

la nivelul miocardului, unde apar modificări ale funcției trifosfatazei. Se constată în aceste cazuri o scădere netă a glicogenului muscular și a celui hepatic. Cantitatea glicogenului hepatic, cît și a celui muscular, este însă reglată de secreția hormonului glicogenotrop al hipofizei, a cărui formare ar înceta în lipsa vitaminei E (1). În acest fel, prin lipsa hormonului glicogenotrop și a vitaminei E, pe de o parte ficatul și miocardul sînt lipsite de protecția glicogenului, iar pe de altă parte se produc alterări ale peretelui capilar, ajungîndu-se deci, prin intermediul acestor trei organe, ficat, miocard, capilar, la un dezechilibru hidromineral. Toate aceste urmări ale avitaminozei E sînt completate de acțiunea pe care tocoferolii o au asupra metabolismului lipidic general și asupra organelor de reproducere. Se știe că lipsa vitaminei E se însoțește de o creștere a lipidelor sanguine concomitent cu scăderea glicogenului din ficat și din musculatura generală, încît se ajunge cu ușurință la steatoză hepatică și la miocardodistrofie. Astfel, dezechilibrul glucido-lipidic și protidic determină o alterare a schimburilor lichidiene, o tendință la retenție lichidiană, la edeme. Se adaugă la toate aceste elemente o deficiență în funcția testiculară prin lipsa vitaminei E.

Tulburările hepatice, modificarea metabolismului protidic și glucidic, excesul de foliculină, deficitul de hormoni androgeni, sînt factori care accentuează dishidria și favorizează apariția sîngerărilor capilare.

Reiese din cele menționate mai sus importanța tratamentului cu vitamina E în insuficiențele capilare, în edemele carențiale, în steatozele hepatice și chiar în miocardodistrofiile de origine alimentară sau hepatică.

Vitamina F, cuprinzînd acizi grași nesaturați esențiali, cum sînt acidul linoleic, linolenic și arahidonic — care nu se sintetizează în organism — intervine numai în mod indirect în echilibrul hidro-mineral al organismului. Acești acizi grași sînt resorbiți în intestin și ajung prin vena portă la ficat sau prin vena cavă la plămîn și apoi la ficat, unde sînt depozitați, spre deosebire de grăsimile neutre și de acizii grași nesaturați neesențiali, care suferă procesul de β-oxidare, fosforilare și rămîn în ficat numai scurt timp.

Acizii nesaturați esențiali sînt fosforilați, dînd naștere la fosfolipoizi de tipul lecitinei. Formarea lor încetează la animalele hepatectomizate.

Esterii de colesterol conțin de asemenea acizi grași nesaturați. Acizii grași nesaturați ajung în țesutul gras dermic, unde pot suferi din nou un proces de hidroliză și se pot transforma

Scanned with OKEN Scanner

în grăsimi neutre. Reiese din datele expuse rolul important al acizilor graşi esenţiali în protecţia parenchimului hepatic şi în alimentarea continuă a ţesuturilor grase, ale pielii cu esteri de colesterol, care, la rîndul lor, pot da naştere la trigliceroli.

Dacă acizii graşi nesaturaţi lipsesc, întregul circuit al grăsimilor, ca fosfolipoizi, esteri de colesterol, trigliceroli, este alterat şi apar leziuni cutanate (eczeme), tulburări intestinale (de resorbţie) şi leziuni hepatice (steatoze).

Efectele nocive ale lipsei acizilor graşi esenţiali duc, în mod indirect, la dezechilibrarea balanţei hidrice. Un exemplu îl dau copiii lipsiţi de vitamina F la care se observă semne de distrofie, de dezechilibru lichidian. Aceste fapte au impus evitarea grăsimilor rîncede (oxidate) din alimentaţie, deoarece acestea nu mai conţin acizii graşi nesaturaţi esenţiali.

Vitamina B_1 se găseşte în organismul animal sub formă sintetică, adică sub formă de cocarboxilază. Ea are un rol activ în procesele aerobe şi anaerobe ale metabolismului glucidic. Acţiunea ei se exercită mai ales asupra acidului piruvic, pe care-l transformă, printr-o serie de etape, în acid lactic. La începutul acestui ciclu cunoscut sub numele de ciclu tricarboxilic ar lucra o apoenzimă, care asociată cu vitamina B_1 şi cu magneziul transformă acidul piruvic în acid oxalacetic. Acidul oxalacetic este punctul de plecare al ciclului citric sau tricarboxilic. Se ştie că în transformarea acidului piruvic, care formează o verigă de legătură între cele trei metabolisme alimentare, intervine, pe lîngă cocarboxilază, şi coenzima A formată din cisteamină, acid pantotenic, un nucleotid, şi acid fosforic (2). Coenzima A este un ferment ce pune în libertate energie. Ea acţionează asupra acidului acetic „activizat", cu care se combină, favorizînd transformarea lui în acid cisaconitic, oxalsuccinic şi apoi în acid α-cetoglutaric. Acidul α-cetoglutaric apare ca un compus de degradare glucidică, dar şi de dezaminare a acidului glutamic. Prin intermediul acidului α-cetoglutaric şi a produsului său aminat, acidul glutamic, care prin dezaminare oxidativă revine la acid α-cetoglutaric, se face legătura între ciclul de desfacere a acidului piruvic (glucidic) şi metabolismul protidic.

Lipsa vitaminei B_1 determină apariţia unui exces de compuşi carbonilaţi şi un exces de compuşi piruvici. Aceştia produc modificări ale nucleilor bazali, urmate de tulburarea echilibrului hidric. Se cunosc semnele caracteristice ale avitaminozei B_1: edeme întinse, revărsări lichidiene în cavităţi. Printre cauzele edemului beriberic, stă pe primul plan intoxicaţia nucleilor bazali ai creierului cu acid piruvic, care are efecte nocive asupra

centrului diurezei. Dar, acidul piruvic apare şi în urma dezaminării oxidative a alaninei şi a transformării cistinei. În lipsa vitaminei B_1 fosforilarea necesară transformărilor alaninei, a cistinei sau în sfîrşit a transformării acidului glutamic în acid α-cetoglutaric se face cu greu şi organismul se află din nou în faţa unui exces de acid piruvic. Transformarea acidului piruvic în acizi aminaţi necesari resintezei proteice este întreruptă şi apare o carenţă de proteine.

Deci, lipsa de vitamină B_1, pe lîngă intoxicaţia piruvică, provoacă şi un deficit proteic, care accentuează dezechilibrul osmotic al mediului intern. Carenţa proteică se accentuează în momentul apariţiei edemului prin micşorarea secreţiilor digestive şi prin îngreunarea resorbţiei proteice.

Surplusul de acid piruvic din umori, necesităţile crescînde de glucide ale ţesuturilor impun activarea procesului de neoglucogeneză. În acest scop vor fi mobilizate grăsimile — sub acţiunea hipofizei — din depozite. Dar, lipsa procesului de fosforilare, rezultat din carenţa în aneurină va duce la o supraîncărcare grasă a ficatului, lipsit de protecţia glico-proteică. O parte din grăsimi sînt arse numai pînă la stadiul de corpi cetonici care se transformă cu uşurinţă în acid piruvic (7). Astfel, prin lipsa de activare a arderilor acidului piruvic, rezultată din carenţa de aneurină şi coenzimă A, se ajunge la o intoxicaţie accentuată a organismului, la o diminuare a proteinemiei, la o creştere a lipidelor şi la un dezechilibru osmotic al sîngelui şi al bilanţului hidric în general. Într-adevăr, prin blocarea trecerii de la compuşii glucidici la compuşii resintezei proteice sau de la compuşii graşi la cei glucidici şi de aici la cei proteici se ajunge la un dezechilibru hidric şi la o tulburare a respiraţiei intime celulare. Dar la toate aceste aspecte de dezechilibru hidric prin carenţa de vitamină B_1 participă şi rinichiul. Tulburarea respiraţiei celulare, în urma lipsei de aneurină, este resimţită deosebit de mult de celula renală. S-a dovedit că, în prezenţa aneurinei, celulele renale sînt incapabile să resintetizeze glucidele. Lipsa vitaminei B_1 opreşte transformarea acidului piruvic în glucoză şi reabsorbţia apei la nivelul tubului renal. O parte din dezechilibrul hidric al carenţatului în vitamina B_1 se datoreşte incapacităţii celulei tisulare de a transforma acidul piruvic în glucoză, incapacitate care modifică astfel cantitatea lichidelor resorbite.

Excesul de acid piruvic, achilia gastrică, edemul mucoasei intestinale sînt elementele digestive care pot accentua dezechilibrul hidric al acestor bolnavi.

Lipsa vitaminei B_1 și a coenzimei A împiedică oxidarea acidului lactic din miocard, provenit din catabolismul anaerobiotic al glucidelor. Ia naștere astfel o miocardodistrofie cu dilatație cardiacă, un edem al mușchiului cardiac, iar mai tîrziu o degenerescență și o necroză miocardică. Prin miocardodistrofie apare un element — de data aceasta cardiac — de accentuare a dezechilibrului hidric. Tratamentul cu vitamina B_1 restabilește ciclul arderii complete glucidice, procesul de transaminare și de resinteză proteică și normalizează legăturile intermetabolice.

Am arătat că într-o serie de boli hepatice, vasculare și renale, organismul prezintă o intoxicație cu compuși aromatici intestinali, cu compuși histaminici și cu acid piruvic. În aceste cazuri, etichetate ca fiind expresia unei carențe de vitamină B_1, s-a dovedit că există o deficiență de coenzimă A (CoA). Conjugarea compușilor aromatici, acetilarea histaminei sub formă inactivă și transformarea acidului piruvic în acid acetic se face sub acțiunea CoA. Iată schema procesului de conjugare:

$$\frac{\text{Acidul benzoic}}{\text{produs toxic}} + \text{CoA} + \frac{\text{A. T. P.}}{\text{energie}} \rightarrow \text{Benzoil CoA}$$

$$\text{Benzoil CoA} + \text{glicocol} \longrightarrow \text{acid hipuric.}$$

Astfel, prin transformarea compusului aromatic în acid hipuric a fost transformată o substanță toxică într-una lipsită de nocivitate, a cărei eliminare se face ușor. Chiar și produsele toxice medicamentoase se elimină prin același mecanism.

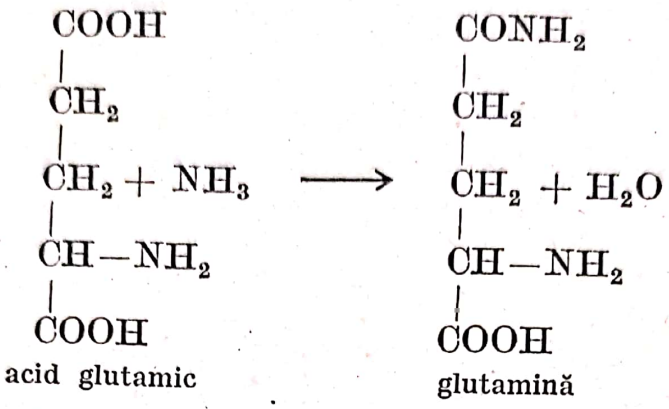
Aceste date arată că procesul de conjugare a substanțelor toxice nu se face fără coenzima A și explică starea de intoxicație a organismului carențaților în vitamina B_1, cînd simpla administrare de aneurină nu înlătură sindromul, datorită și lipsei de coenzimă A.

Semnele nervoase ale carenței de vitamină B_1 se datoresc unei arderi aerobiotice îngreunate a glucidelor. Din această cauză, țesutul nervos care consumă o cantitate mare de zahăr, prezintă un exces de acid piruvic. Se naște, așa cum am văzut mai sus, o intoxicație piruvică a nucleilor bazali, o alterare a centrului metabolismului hidric, o tendință la edem difuz al țesuturilor și în deosebi al celui nervos, accentuată și de tendința la acidoză a acestor bolnavi.

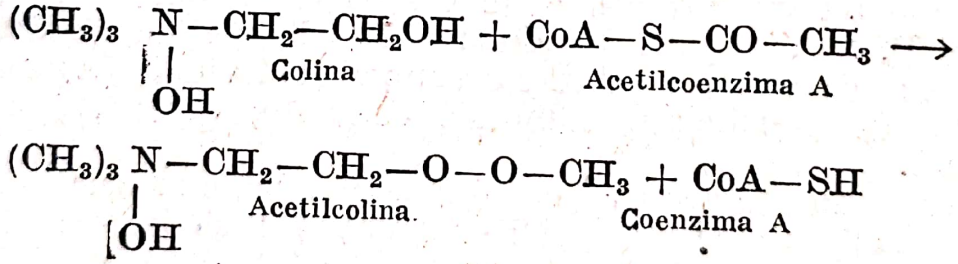
Arderea glucidică din țesutul nervos, în cazul lipsei de aneurină, făcîndu-se în anoxie, eliberează o cantitate mare de amoniac. În mod normal, amoniacul liber, substanță toxică

Scanned with OKEN Scanner

pentru celula nervoasă, este neutralizat de acidul glutamic, cu care formează glutamina. Schema reacțiilor chimice este următoarea :



Procesul de sinteză a acidului glutamic se face în prezența acetatului activ din acidul α-cetoglutaric, iar energia de sinteză a glutaminei din acidul glutamic este eliberată tot de coenzima A. În lipsa ei, glutamina nu se sintetizează, iar țesutul cerebral suferă o veritabilă intoxicație. Reiese de aici că intoxicația cerebrală a carențaților în vitamină B_1 nu se datorește numai lipsei de cocarboxilază, ci și lipsei de coenzimă A. Pînă și transmiterea impulsurilor nervoase este alterată în urma deficienței de coenzimă A. Într-adevăr, acetilarea colinei, pentru a da naștere mediatorului chimic nervos atît de important, acetilcolina, se face tot prin intermediul acetatului activ. Se produce în acest caz următoarea reacție :



Lipsa coenzimei A va împiedica acetilarea colinei și transmiterea nervoasă va fi îngreunată. Astfel, așa-zisa carență de vitamină B_1 se asociază cu o intoxicație piruvică, o intoxicație amoniacală, rezultată din imposibilitatea transformării acidului glutamic (7) în glutamină, o greutate în transmiterea impulsurilor nervoase prin deficitul de acetilare a colinei. Acestea sînt în realitate semnele umorale ale carenței de CoA, asociată cu lipsa de vitamină B_1. Piruvicemia crescută, intoxicația centrilor bazali ai creierului predispun la edem al mușchiului cardiac

cu alterări în contracţia miocardică. Procesul de contracţie a fibrei miocardice ar fi în funcţie de transformările acetilcolinei. Într-adevăr, în muşchiul cardiac, acetilcolina se află legată de proteină — proacetilcolină. Sub acţiunea curentului de acţiune se desface de proteină, devenind acetilcolină activă. După contracţie, acetilcolina este transformată de enzima sa hidrolitică — colinesteraza. Colina rezultată din transformarea esterazică a acetilcolinei este apoi din nou resintetizată în acetilcolină sub acţiunea coenzimei A. Fără intervenţia coenzimei A, procesele de desfacere sau de resinteză a acetilcolinei sînt încetinite. Apare rărirea ritmului cardiac şi o alterare a contracţiei miocardice.

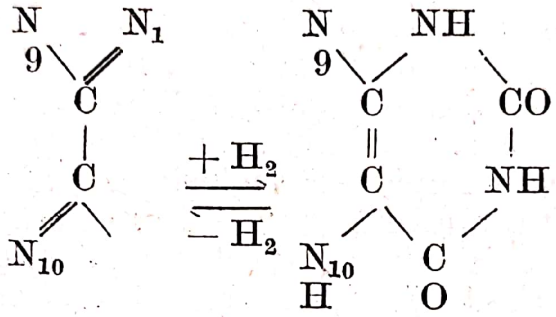
În lipsa vitaminei B_1 şi a coenzimei A, funcţia antitoxică — de conjugare — a ficatului este modificată şi se ajunge la un sindrom de intoxicaţie cu produşi intestinali, aşa cum am arătat şi noi.

Prin blocarea coenzimei A se prăbuşeşte reactivitatea generală a organismului. Unul dintre mecanismele prin care procesul de acetilare activă poate fi blocat este terapeutica antibiotică. Într-adevăr se ştie că penicilina se desface în organism în acid penicilinic şi penicilinamină. Efectul bacteriostatic al penicilinei se datoreşte combinării penicilinaminei cu grupul SH al cisteaminei, care am văzut că face parte din structura chimică a coenzimei A. În acest fel, coenzima A este blocată şi apar alterări ale metabolismului general, ale funcţiei antitoxice (7). Administrarea antibioticelor produce adesea o alterare a florei intestinale, un deficit de vitamine din complexul B. Se ajunge în cele din urmă la tulburări metabolice, de sinteză a diferitelor substanţe de importanţă vitală, de permeabilitate de membrană, tulburări cutanate, digestive, osmotice etc.

Am expus în acest capitol datele privitoare la coenzima A, pentru că lipsa ei nu poate să fie despărţită de sindromul umoral sau clinic al lipsei de vitamine din grupul B. Prin prezentarea coenzimei A am făcut în realitate legătura dintre tulburările prin lipsă de cocarboxilază şi cele prin lipsă de compuşi din grupul B_2. Trebuie să notăm că lipsa vitaminei B_1 nu poate fi supleată de coenzima A, iar lipsa acesteia nu poate fi supleată de vitamina B_1. Acest adevăr este valabil şi pentru grupul B_2. Legătura dintre grupul vitaminelor B_2 şi coenzima A este mai apropiată, dacă ţinem seama că în constituţia chimică a coenzimei A intră şi acidul pantotenic, care după cîte se ştie, face parte din complexul B.

Scanned with OKEN Scanner

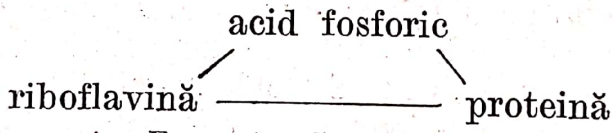
Vitamina B_2. Riboflavina este necesară respirației intime celulare. Din punct de vedere chimic este formată dintr-un nucleu de aloxazină și o riboză. Unită cu acidul fosforic formează fosforiboflavina și, prin adăugarea unei proteine, dă fermentul galben. Fermentul galben, riboflavina se transformă prin reducere într-un compus incolor, leucoriboflavina, care oxidat trece din nou în ferment galben. Procesul reversibil de oxido-reducere explică intervenția riboflavinei în respirația intimă celulară. Acest proces de oxido-reducere duce, deci, la modificarea culorii grupului cromofor al riboflavinei. Compusul reversibil este schematic — după Soru — următorul :



Riboflavină Leucoriboflavină

Sistemul cromofor al riboflavinei

Structura chimică a fermentului galben este următoarea :



Ferment galben respirator

Vitamina B_2 intervine în procesul de deshidratare celulară, iar în aerobioză ia parte activă la transportarea hidrogenului de la un sistem chimic la altul, împiedicînd apariția de reacții puternic exoterme, care ar putea pune în joc viața materiei vii. Intervenția vitaminei B_2, asociată cu cea a cocarboxilazei (vitamina B_1) și a coenzimei A, stăpînește desfășurarea relațiilor organice dintre oxigen, hidrogen și carbon. Influența vitaminei B_2 se exercită asupra metabolismului glucidic, proteic și lipidic. Fosforilarea glucidelor sau a lipidelor nu este un proces indiferent pentru fermentul respirator. Riboflavina intră însă în structura *d*-aminoacidoxidazei care catalizează formarea *d*-aminoacizilor. În lipsa riboflavinei scade concentrația umorală a *d*-aminoacidoxidazei. Chiar și procesul de sinteză a moleculei de hemoglobină necesită prezența vitaminei B_2 și a coenzimei A.

Scanned with OKEN Scanner

Se ştie că lipsa vitaminei B_2 se asociază cu o creştere a porfirinuriei şi a porfirinelor în scaun.

Prin instalarea unui deficit de sinteză proteică se nasc modificări ale mucoaselor şi tulburări hidrice la bolnavii cu carenţă riboflavinică. Am întîlnit semnele clinice ale ariboflavinozei asociate totdeauna cu un dezechilibru proteic. Aceste leziuni mucoase şi cutanate, prin lipsă de riboflavină, se suprapun celor prin lipsă de triptofan. Carenţa de vitamină B_2 este mult mai frecvent întîlnită în clinica actuală. Terapeutica cu antibiotice produce de cele mai multe ori modificări ale mucoasei digestive de tipul celor produse prin ariboflavinoză. Semnele caracteristice sînt apariţia fisurilor la coţul gurii, la locul de trecere cutaneo-mucoasă. Mucoasa bucală este interesată în mod deosebit; impresionează culoarea roşie şi uscăciunea mucoasei bucale, limba este uscată, arsă, roşie intens cu tendinţă la sîngerare. Faringele este şi el roşu şi uneori apare o senzaţie de nod în gît care împiedică înghiţirea. Unii dintre bolnavi nu se pot alimenta, prezintă alterări ale vocii, răguşeală, asociate cu un hîrîit uscat, chinuitor. Aspectul uscat al gurii şi al limbii ne-a făcut deseori să bănuim o creştere a ureei în sînge, dar controlul de laborator nu ne-a întărit prezumţia. Deseori acest sindrom se asociază cu o periodontită, uneori cu gingii dezlipite de dinţi, hipertrofiate, roşii, sîngerînde. Se adaugă la aceste semne o diaree apoasă, rebelă. Bolnavii nu se pot alimenta din cauza greutăţii la înghiţire. În ultima vreme am întîlnit adesea acest tablou clinic în hepatitele cronice (8) cu sindrom hidropic şi mai ales în formele asociate cu hipertermie, care impun întrebuinţarea frecventă a antibioticelor (penicilină, streptomicină). Iată unul din cazuri:

Bolnavul T. A., în vîrstă de 29 de ani, se internează în Clinica medicală a Spitalului „C. Davila" la data de 29 septembrie 1955 pentru: durere în hemitoracele drept, dispnee de efort, coloraţie icterică a tegumentelor şi mucoaselor. Boala începe în 1947, cînd, în urma unei intoxicaţii cu vapori de acid sulfuric, apare o coloraţie subicterică a conjunctivelor şi a tegumentelor, urina îşi menţine aspectul normal.

Cu această coloraţie rămîne pînă în mai 1955 cînd se adaugă o astenie marcată, valuri de căldură, frisoane, ameţeli, greaţă, tendinţă la vărsături. Coloraţia se accentuează. Este internat în Spitalul „Colentina", de unde, după 9 zile, iese cu diagnosticul de hepatită epidemică. Respectă odihna şi dieta timp de 3 luni, după care îşi reia serviciul — mecanic — face excese alimentare şi bea vin. În septembrie, după o noapte dormită pe cîmp, are frisoane, febră, junghi la baza hemitoracelui drept, dispnee progresivă la eforturi. Se internează în spitalul nostru, unde rămîne timp de 3 săptămîni, după care iese mult ameliorat. Stă două săptămîni în concediu şi apoi reia serviciul. O dată cu începerea muncii, dispneea revine, astenia se accentuează, apar gingivoragii şi epistaxisuri. Culoarea icterică persistă tot timpul.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul obiectiv : talie înaltă, tegumente şi mucoase galbene. Limba şi mucoasa bucală roşii. Stele vasculare în regiunea pectorală, pe urechi şi pe membrele superioare, elemente purpurice pe abdomenul superior. Ginecomastie stîngă, edem discret al membrelor inferioare. Respiraţie frecventă 20/minut. Hemitoracele drept bombează, matitate hidrică a hemitoracelui drept, suflu pleuretic. Nimic cardiac.

Aparat digestiv : anorexie, foetor hepatic. Dentiţie cu lipsuri. Incisivii prezintă, la locul de implîntare, o dezlipire mucoasă, uşor ulcerată, cu depozit albcenuşiu. Limba roşie la vîrf şi pe margini. Faringe hiperemic, mucoasa bucală roşie, contrastînd cu mucoasa palatului osos, care este palidă. Fisuri ale comisurilor bucale. Spaţiul Traube ocupat de lobul stîng hepatic şi de splină. Abdomen balonat, matitate declivă cu concavitatea în sus. Ficatul nu poate fi delimitat în sus, marginea inferioară la patru laturi de deget sub rebordul costal, de consistenţă dură cu suprafaţă neregulată. Splina percutabilă pe trei laturi de deget, polul inferior sub falsele coaste, dur.

În urma puncţiilor pleurale evacuatoare, lichidul dispare şi bolnavul iese din spital, cu stare generală bună, fără tulburări dispeptice. După o lună şi zece zile, revine la spital cu lichid mult în cavitatea pleurală dreaptă, cu puţin lichid în abdomen şi cu stare febrilă. Sîntem obligaţi să facem trei toracenteze. Lichidul se reface rapid, apar oligurie, epistaxisuri şi mici gingivoragii. Se instituie un tratament, care cuprinde şi metionină în perfuzie intravenoasă. În acel moment, oscilaţiile termice sînt mari, mucoasa buco-faringo-lingual este extrem de roşie, uscată, contrastînd cu mucoasa palatului osos foarte palidă. Apare o senzaţie de greutate la înghiţire. Limba şi gingiile sîngerează la cea mai mică atingere. Timp de 4 zile bolnavul nu se poate alimenta din cauza senzaţiei de nod în gît ; are diaree apoasă. Suprimînd tratamentul cu metionină, o parte din semnele buco-digestive se remit şi bolnavul se poate alimenta.

Laboratorul ne-a dat următoarele date : bilirubinemie directă 21,30 mg %, bilirubinemie indirectă 17,40 mg %, probele de disproteinemie intens pozitive. Lichidul pleural : exudat.

Evoluţia clinică a acestui caz, cu toată vîrsta tînără a bolnavului, a avut un mers rapid, şi, pe măsură ce se apropie deznodămîntul, alterările mucoasei bucointestinale se accentuează, ajungîndu-se în cele din urmă ca bolnavul să nu se poată alimenta din cauza greutăţii la înghiţire, cu toată setea chinuitoare pe care o avea. Acest fel de evoluţie ne face să subliniem din nou importanţa prognostică a sindromului mucos bucal, care, o dată apărut la hepatici, constituie un semn al morţii apropiate. Administrările de vitamină B_2 sînt incapabile să remită acest semn, care se accentuează şi anunţă sfîrşitul încet al bolnavului.

Am adăugat noţiunea de „încet", pentru că avem senzaţia că actuala terapeutică a reuşit doar să prelungească evoluţia şi mai ales să dea sfîrşitului un aspect mai puţin brutal, o stingere lipsită de zgomot. Coma hepatică nu mai are azi brutalitatea de altă dată, iar durata ei este mai lungă. Socotim acest element evolutiv, ca şi apariţia sindromului de ariboflavinoză, ca factori clinici introduşi de terapeutica nouă. Urmărind evoluţia bolnavului hepatic, constatăm un alt aspect al hepatitei cronice reprezentat prin stări subfebrile, persistînd vreme îndelungată, adesea cu caracter bilioseptic. În aceste cazuri, nu rareori sindromul hidropic este abia schiţat, în abdomen, membre inferioare, dar este extrem de accentuat în pleura dreaptă.

Scanned with OKEN Scanner

Bolnavul prezentat mai sus, ca şi încă alţi doi bolnavi, au prezentat, pe lîngă febra septică şi sindromul de ariboflavinoză, şi un hidrotorax drept, care se reface cu repeziciune şi care nu poate fi învins terapeutic decît trecător. Astfel, la bolnavul de mai sus, la o primă internare, lichidul pleural cedează după 2 săptămîni; dar iese din spital, şi reia lucrul după cincisprezece zile.

După alte două săptămîni, lichidul pleural devine foarte abundent, se reface rapid, apar semnele bucale de lipsă riboflavinică.

Din acest exemplu clinic se vede cum sindromul lipsei de riboflavină se asociază cu un dezechilibru lichidian. Ireversibilitatea semnelor pare a fi adevărată, atît pentru ariboflavinoză, cît şi pentru sindromul lichidian al acestor bolnavi. Hepaticul se dovedeşte deci a fi un pluricarenţat vitaminic şi alimentar, iar terapeutica poate remite cu greu o perturbare atît de intensă (12).

În grupul complexului B, un alt factor important pentru viaţa celulelor este niacina sau vitamina PP antipelagroasă. Lipsa niacinei dă naştere sindromului pelagros: dermatită, diaree, demenţă. Datorită diareei şi prin dezechilibru în aminoacizi, bolnavii pelagroşi pot prezenta, în cele din urmă, tulburări ale balanţei hidro-minerale.

Tratamentul cu un singur acid aminat — metionina — măreşte, credem noi, sindromul de avitaminoză. Bolnavul citat primeşte, la un moment dat, o dată cu glucoza, 2 g de metionină în perfuzie intravenoasă. După primele două zile de administrare, semnele de ariboflavinoză, care erau fruste, au luat aspectul descris mai sus, de intensitate maximă.

Într-alt caz de ciroză, îngrijit în Spitalul „I. C. Frimu", am administrat, la un anumit moment, glicocol intravenos. Pe măsură ce a trecut timpul am asistat la apariţia fisurilor bucale, la accentuarea roşeţii mucoasei buco-linguale, la apariţia sîngerărilor gingivale.

Semnele de avitaminoză B ale acestor hepatici s-au accentuat deci în timpul întrebuinţării glicocolului sau a metioninei. Aceste fapte de observaţie clinică se suprapun datelor experimentale care arată că, în cazul unei carenţe alimentare, cum există de altfel la hepatici, administrarea unui singur aminoacid produce o accentuare a lipsei celorlalţi amino-acizi şi a vitaminelor. Astfel, administrarea glicocolului, în lipsa amidei nicotinice, accentuează carenţa vitaminică, glicocolul conjugîndu-se cu acidul nicotinic şi eliminîndu-se sub formă de acid

nicotinuric. În cazul bolnavilor cu alterări hepatice, sîntem îndreptățiți să socotim că o parte din semnele de lipsă de vitamină B_2 sînt justificate de însăşi terapeutica noastră făcută cu un singur acid aminat, care măreşte şi mai mult dezechilibrul amino-acidic ca şi pe cel vitaminic (riboflavinic, codehidrazic etc.) Terapeutica hepatitelor cronice necesită atitudini mult mai judicioase decît aceea de a administra unul sau altul dintre lipotropi.

Vitamina B_6 — piridoxina — prin rolul important pe care-l are în decarboxilarea acizilor aminați (tiroxina, lizina, ornitina, arginina) produce o serie de substanțe toxice care provoacă mari perturbări în organismul animal. Astfel, în cazul unei modificări a florei intestinale, care generează o cantitate mare de piridoxină, se produce o decarboxilare excesivă, iar lizina se transformă în cadaverină. În aceste cazuri iau naştere tulburări nervoase. Avitaminoza piridoxinei, asociindu-se cu avitaminoza complexului B, poate ajunge, prin modificări complexe metabolice, să producă şi tulburări hidrice.

Lipsa **vitaminei B_{12}** poate antrena, printr-o anemie megalocitară, o resorbție insuficientă proteică în tractul digestiv şi, ca atare, o schimbare a raportului dintre presiunea hidrostatică şi cea coloidosmotică, în sensul unei predominări a celei dintîi. În acest mod apar edemele cu caracter carențial ale bolnavului cu anemie macrocitară. Vitamina B_{12} intervine activ în metabolism ca un transportor de hidrogen. Hidrogenarea catalitică produsă de vitamina B_{12} se exercită asupra grupărilor —S—S—. Prin catalizarea activă a grupării —S—S—, vitamina B_{12} sintetizează metionina din homocisteină şi homocistină, intervenind de asemenea în sinteza ribonucleinelor nucleilor celulari.

În acest fel, sinteza fosfolipidelor este accentuată şi ca atare procesul de steatoză hepatică înlăturat. În lipsa vitaminei B_{12} se nasc deficiențe în sinteza proteică celulară, care se repercutează asupra stării protoplasmatice şi nucleice. În această eventualitate creşterea este alterată. Lipsa vitaminei B_{12} determină o blocare parțială a procesului de metilare şi deci o lipsă metioninică şi colinică, un deficit în fosforilarea lipidelor, încît apare un exces de grăsimi la nivelul hepatic, care va altera diferitele funcții ale ficatului. În acest mod, prin alterarea hepatică, prin anemie, prin deficit în sinteza metioninei şi a colinei, prin deficit de fosforilare lipidică, apare o tendință la edem, la o balanță hidrică pozitivă. Dezechilibrul lipido-protidic alterează funcția membranei celulare şi determină un grad de umflare celulară.

Scanned with OKEN Scanner

Chiar şi raportul nucleu-protoplasmă se schimbă în cazul lipsei de vitamină B_{12}.

Anemia biermeriană se caracterizează din punct de vedere gastric printr-o achilie. Achilia gastrică, tranzitul intestinal accelerat, sînt elementele care accentuează lipsa proteică rezultată din carenţa de vitamină B_{12}, predispunînd astfel şi mai mult la dezechilibru osmotic sanguin şi deci la un bilanţ hidric pozitiv-edem. Acidul pantotenic, făcînd parte din compoziţia chimică a coenzimei A, intervine în procesele de activare a acetilării şi ia parte activă în felul acesta la degradarea moleculei de acid piruvic şi la menţinerea unei balanţe echilibrate între glucide, lipide şi proteine. Intervenind în procesele de transaminare, la transformarea acidului oxalacetic în acid aspartic şi a acidului α-cetoglutaric în acid glutamic, acidul pantotenic prin intermediul coenzimei A, ia parte activă la sinteza proteinelor. În caz de lipsă a acidului pantotenic, degradarea aerobiotică a glucidelor prin transformarea acidului piruvic, la început în diverşi compuşi tricarboxilici şi apoi în compuşi dicarboxilici, nu se mai face şi organismul este pus în faţa unui exces piruvic. Deci, prin carenţa proteică rezultată din blocarea sintezei acizilor aminaţi şi a polipeptidelor se ajunge la o imbibiţie apoasă a organismului, pe care o accentuează şi mai mult miocardodistrofia, ca şi deficitul de fosforilare lipidică. Carenţa pantotenică provoacă o încărcare hidrică prin alterări ale mucoasei digestive, la nivelul căreia, procesele de fosforilare sînt încetinite. Prin aceasta, absorbţia glucidelor şi a lipidelor este îngreunată. Transformările proteinelor alimentare în vederea absorbţiei fiind incomplete — prin alterările secretoare ale mucoasei digestive — se măreşte şi mai mult carenţa proteică şi posibilitatea apariţiei edemului.

Schimburile hidro-minerale din organism pot suferi perturbări prin lipsa acidului ascorbic **(vitamina C).** Acidul ascorbic — substanţă oxidoreductoare — se găseşte răspîndită în toate celulele, dar mai ales în cele cu activitate intensă. Acidul ascorbic, prin posibilitatea lui de a se transforma în acid dehidroascorbic, este un transportor de hidrogen şi intervine în acest fel în respiraţia intimă a celulelor. Datorită acestui mecanism, dar mai ales datorită acţiunii pe care vitamina C o are asupra colagenului, şi anume asupra formării substanţei intercelulare, lipsa ei va produce perturbări în respiraţia celulară, perturbări ce vor accentua dezechilibrul dinamic al raportului vas/interstiţiu. Laxitatea substanţei conjunctive intercelulare se va însoţi de o tendinţă la edem, ce va accentua alterarea respiratoare

Scanned with OKEN Scanner

produsă de lipsa vitaminei C. Prin rolul important pe care acidul ascorbic îl are în absorbția fierului prin tubul digestiv, el previne apariția unei anoxii anemice — feriprive —, care poate mări intensitatea schimburilor vas-interstițiu sau a celor dintre interstițiu și celulă. Între lichidul interstițial și cel celular se vor produce schimburi intense, rezultat al asfixiei celulare prin anemie, prin lipsa vitaminei C — substanță oxido-reductoare, cît și prin modificări în viscozitatea colagenului intercelular.

Schimbînd viscozitatea conjunctivului intercelular, lipsa vitaminei C determină o rezistență capitală foarte scăzută, manifestată prin sîngerări gingivale, meno- și metroragii, hematoame subperiostale etc. (11,13).

Lipsa vitaminei C poate duce la perturbări ale balanței hidrominerale și în mod indirect prin intermediul ficatului, a suprarenalei și a tiroidei.

Ficatul normal este foarte bogat în acid ascorbic. În lipsa lui se instalează cu ușurință o steatoză hepatică, a cărei apariție se explică prin înmuierea chitului intercelular hepatic, prin scăderea rezistenței endoteliului capilar hepatic și prin anoxia anemică feriprivă. Ea va constitui un nou element de dezechilibru hidromineral al întregului organism.

Între vitamina C și tiroidă există un antagonism funcțional. Astfel, pierderea în greutate, realizată experimental la animalele tratate cu tiroxină, este oprită de administrarea de vitamină C. În avitaminoza C hipertiroidia ar putea duce la o carență proteică și la un dezechilibru hidric.

Și între acidul ascorbic și suprarenală este o strînsă legătură funcțională dovedită și de faptul că suprarenala este una din glandele cele mai bogate în vitamina C. Corelația dintre vitamina C și hormonii cortico-suprarenali este valorificată în clinică atunci cînd se administrează vitamina C în momentul încetării terapeuticii cu cortizon, pentru a se evita atrofia corticalei.

Toate aceste date demonstrează posibilitatea producerii unui dezechilibru hidric al întregului organism prin lipsa vitaminei C.

Din acest punct de vedere trebuie să ținem seamă că în stările febrile, în boala postoperatoare, în bolile infecțioase se consumă în mod excesiv acidul ascorbic celular. Cercetînd prin proba intracutanată cu 400 diclorfenolindofenol încărcarea tisulară a bolnavilor hepatici am constatat că bolnavul hepatic prezintă o carență tisulară de vitamină C.

Scanned with OKEN Scanner

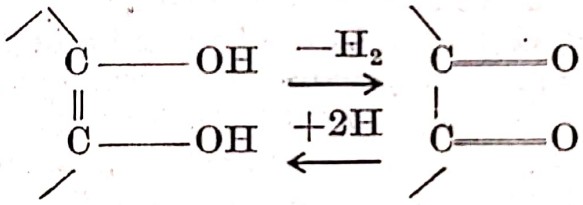
Nevoile de vitamină C ale bolnavilor hepatici sînt însă atît de mari, încît administrările obişnuite nu reuşesc să modifice reacţia. Această constatare — cunoscută bine de clinicieni — vine să complice şi mai mult complexitatea terapeuticei unui hepatic. Într-adevăr, alterările produse de insuficienţa hepatică sînt atît de mari, încît pentru a suplea toate lipsurile ar fi necesar să supunem bolnavul unor administrări de substanţe chimice atît de multe şi de complexe, care, în loc să ajute, ar putea altera şi mai mult funcţia hepatică.

La dezechilibrul hidric produs prin lipsa vitaminei C se adaugă adesea lipsa vitaminei P (vitamina permeabilităţii capilare).

Vitamina P, substanţă din grupa flavonelor, are un rol important în menţinerea echilibrului ionic şi hidric al organismului. Lipsa ei se manifestă prin:

1. vicierea proceselor de oxido-reducere celulară;
2. alterarea raportului dintre serine şi globuline;
3. alterarea rezistenţei şi a permeabilităţii capilare.

1. Vitamina P ia parte la procesele de oxidoreducere tisulare. Schema acestor reacţii este comună tuturor holofermenţilor, proveniţi din grupa flavonelor.



colorant flavinic — sistem peroxidazic — formă chinonc a flavonei

Oxidările şi reducerile complexului flavonic se fac printr-un sistem oxidant de tipul peroxidază — peroxid. În acest sistem, citrinul poate funcţiona ca un transportor de hidrogen, asemănător cu vitamina B_2. Datorită acestor fapte, lipsa vitaminei P se repercutează asupra celulelor în general şi a endoteliului capilar în special. Suferinţa celulară provocată de deficienţa proceselor de oxido-reducere, va da naştere la alterări ale schimburilor celulare, la prăbuşirea raportului Na/K şi deci la modificări volumetrice între diferitele spaţii de difuziune ale apei libere din organism.

2. Blocarea proceselor de respiraţie celulară este urmată, în cazul unei carenţe de vitamină P, de o alterare a raportului serine-globuline, prin scăderea globulinelor. Presiunea oncotică scade şi cantitatea de lichid ce trece din vase în interstiţii creşte.

Scanned with OKEN Scanner

3. Acțiunea cea mai importantă a vitaminei P se exercită însă asupra capilarelor. După Bentsath și Szent-Györgyi, vitamina P devine eficientă prin intermediul acidului ascorbic. Experimental s-a putut dovedi că vitamina P împiedică oxidarea vitaminei C. De asemenea s-a observat că acidul ascorbic singur nu poate preveni apariția semnelor de fragilitate vasculară, ci necesită și prezența vitaminei P.

Cercetări recente explică acțiunea compușilor flavonoizi printr-o serie de alte mecanisme (6). Astfel s-a găsit că vitamina P inhibă hialuronidaza și potențează acțiunea adrenalinei. Există experiențe care dovedesc că ea împiedică activitatea histaminei. După Martin acest efect se explică prin faptul că în prezența vitaminei P nu se mai produce decarboxilarea histidinei și deci formarea histaminei.

BIBLIOGRAFIE

1. **Chiosa L., Neuman M.** — *Vitamine și antivitamine.* Editura medicală, București, 1955.
2. **Dimitriu V.** — *Actualități de clinică medicală.* Editura medicală, București, 1955.
3. **Fiehrer A.** — *Rev. de path. gén. et comparée,* 1955, nr. 669, p. 977—985.
4. **Fissinger N.** et **Diaconescu** — *Bul. mêm. Soc. méd. Hôp. Paris,* 1925, nr. 2, p. 49.
5. **Henning N.** — *Pathologische Physiologie* (capitolul vitamine) col. Heilmeyer, Ed. E. Fischer, Yena, 1955.
6. **Martin G.** — *Ann. Acad. Sciences.* 1955, vol. 61, p. 646—649.
7. **Mihai C., Constantinescu-Wappler** — *Medicina int.* 1956, nr. 6, p. 808—826.
8. **Mihai C.** — *Medicina internă,* 1956, nr. 3, p. 396—404.
9. **Păunescu-Podeanu A., Țurai I., Cotăescu I.** — *Acta medica rom.* 1947, nr. 11—12, p. 706—708.
10. **Petrescu M., Olaru C.** — Sindromele hemoragice, în Probleme de hematologie și transfuzie. Editura de stat, București, 1953.
11. **Storcici K. I.** — *Biohimia* 1940, 5, 180.
12. **Trufanov A. V.** — *Biohimia* 1941, 6, 301.
13. **Zotova O. N.** — *Biohimia* 1953, 18, 205.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al XV-lea

ROLUL PROTEINELOR ÎN MENȚINEREA ECHILIBRULUI HIDRIC

Proteinele se află în sîngele circulant în concentrație de 75 g la litru ; dintre ele, 50 g sînt serine și 25 g globuline. Serinele sînt mai importante din punct de vedere osmotic, deoarece ele au molecula mai mică și concentrația molară mai mare. Valoarea lor osmotică este mai mică de 2 mOsM. Această mică diferență osmotică dintre vase și interstiții este însă suficientă pentru asigurarea schimburilor metabolice tisulare.

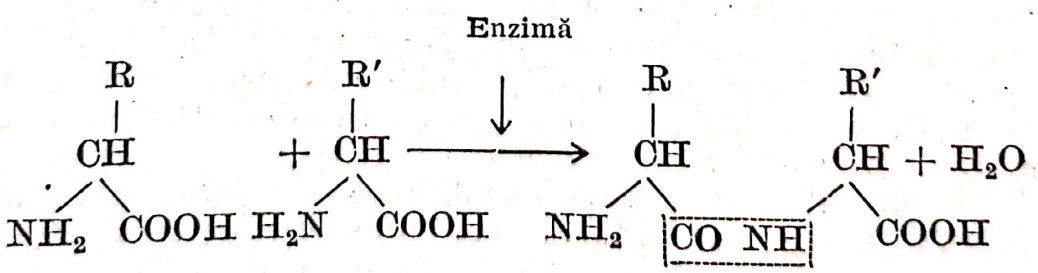
Cît timp proteinele sînt în cantitate normală, echilibrul hidric este păstrat în organism. Cînd proteinele sanguine scad, scade și presiunea coloidosmotică, permițînd o trecere lichidiană crescută din vase spre interstiții. Contrar grăsimilor care pot fi sintetizate în organism din glucide și contrar glucidelor care la rîndul lor pot fi sintetizate din lipide, proteinele nu pot fi formate decît pe seama aminoacizilor. Proteinemia este menținută normală, printr-un echilibru între o ingestie suficientă de proteine și un catabolism adecvat. Dacă ingestia este mai mare decît excreția, apar sinteze de noi proteine tisulare. În perioada de creștere sau de convalescență a diverselor boli însoțite de o pierdere mare azotată, procesul de anabolism este exagerat, mai ales dacă se face o intensă terapeutică de înlocuire.

În bolile infecțioase, după operații, în cazul unui aport proteic insuficient, balanța de azot devine negativă. Aportul de proteine poate fi normal, dar, dacă arderile sînt foarte intense, bilanțul proteic rămîne negativ. Alimentația unilaterală cu proteine dezechilibrează balanța azotată. Consumul proteic fiind mare, necesită arderea chiar a propriilor proteine. Acest dezechilibru azotat este datorat acțiunii dinamice speci-

Scanned with OKEN Scanner

fice. Ingestia concomitentă de glucide şi de grăsimi cruţă consumul de proteine. Wipple a descris depozite proteice evaluate la aproximativ 2 kg, al căror loc anatomic nu este cunoscut. Cercetări cu izotopi radioactivi (Schönheimer) au arătat că între proteinele sanguine şi cele tisulare există un echilibru dinamic. Astfel, aminoacizi marcaţi introduşi în plasmă au fost găsiţi în diferite proteine tisulare. Aceste cercetări au dus la stabilirea unui raport precis între proteinele circulante şi cele tisulare, şi anume, la fiecare gram de proteine sanguine corespund dinamic 30 g de proteină tisulară (8). Din aceste relaţii putem deduce valoarea intensităţii transformărilor tisulare, în cazul cînd proteinemia plasmatică scade cu cîteva grame. În terapeutică, aceste fapte au o deosebită valoare, deoarece administrările de plasmă vor satisface numai în parte lipsa proteinelor din masa circulantă, iar proteinemia nu va reveni la normal decît în momentul cînd deficitul tisular va fi acoperit. Din 30 g de proteină injectate în venă, numai un singur gram este folosit pentru acoperirea lipsei plasmatice de proteine, în vreme ce restul contribuie la refacerea proteinelor tisulare. Se pare că şi întrebuinţarea dietetică a proteinelor ar fi supusă aceloraşi legi.

Acest raport între proteinele circulante şi cele tisulare arată că există o circulaţie proteică şi transformări continue, atît ale proteinelor circulante rezultate din absorbţia digestivă, cît şi ale celor tisulare. În mod obişnuit, dacă alimentaţia cuprinde cantitatea necesară de proteine, în circulaţie există proteine ce vor fi folosite la reconstrucţia tisulară, luînd drumul apei libere interstiţiale. În cazurile de lipsă proteică alimentară, proteinemia se păstrează echilibrată, printr-o mobilizare a proteinelor tisulare. Absorbţia proteinelor se face sub formă de acizi aminaţi. Aceştia, prin peptidare, adică prin formarea unor legături de tipul — CO — NH — pot forma polipeptide. Reacţiile se petrec conform ecuaţiei următoare :



O enzimă proteolitică poate desface reversibil polipeptidul în acizi aminaţi. Cercetările mai noi au arătat însă că formarea dipeptidului se însoţeşte de înmagazinare de energie (reacţie

endergonică) pe care o pune la dispoziție acidul adenozintrifosforic (ATP). Reacția s-ar produce, pentru Barraud (1), după următoarea ecuație:

$$ATP + R-COOH \longrightarrow \underset{\text{adenozin difosforic}}{ADP} + \underset{\text{acilfosfat}}{R-COO\sim PO_3H_2}$$

$$R-COO\sim PO_3H_2 + H_2N-R \longrightarrow \underset{\text{dipeptid}}{R-CO-NH\,R'} + PO_4H_3$$

Legătura fosforică pusă în libertate de ATP are un înalt potențial energetic notat cu semnul $\sim$. Pe calea acestor fosforilări se pare că între acidul nucleic și sinteza polipeptidelor celulare ar fi o strînsă legătură. Procesul de sinteză proteică se însoțește de eliberare de apă, în vreme ce ruperea lanțurilor peptidice sub acțiunea enzimatică se însoțește de fixarea ei. Prin peptidare și trasaminare sau prin ruperea lanțurilor —CO—NH—, rezultate din aciditatea enzimelor proteolitice, circulația și echilibrul proteic dintre sînge și țesuturi sînt păstrate normal (1). Procesul de sinteză sau de proteoliză se face cu liberarea sau fixare de apă. Fixarea sau eliberarea de apă depinde de sarcina electrică a celor două grupări ale proteinelor încărcate diferit electric COO^- și NH_3^+, apa funcționînd ca un dipol electric.

Alteori, se fac îmbinări între dipolii electrici permanenți, cum sînt: $\diagup N-\!\!-H^+$ și $\diagup C=O$

Din acest punct de vedere, am arătat mai înainte cum proteinele și mucopolizaharidele pot funcționa ca polielectroliți. Legînd această proprietate a proteinelor de caracterul dipolic al sarcinii electrice a moleculii de apă, reiese cu ușurință raportul dintre proteine și apă. Punctul izoelectric al unei proteine este condiționat de raportul dintre gruparea —COOH și $-NH_2$. În mediu acid, proteina se va comporta ca o bază formînd proteinate.

De aceasta depinde și solubilitatea proteinelor în apă. Unele proteine sînt solubile în apă, altele sînt insolubile în apă, dar solubile în soluții slabe de sare și insolubile în soluțiile concentrate. Această comportare diferită este în funcție de încărcătura electrică a proteinelor și de capacitatea grupărilor lor polare de a atrage apa. Dacă în soluția respectivă este introdusă

o sare (NaCl) a cărei încărcătură electrică este puternică şi atrage mai mult molecula dipol a apei, decît funcţiile polare ale proteinei, atunci aceasta devine insolubilă şi precipită. Proteina devine solubilă ori de cîte ori scade concentraţia electrolitică.

Prin această proprietate a proteinelor legată de raportul de echilibru dintre gruparea —COOH şi gruparea $-NH_2$, se poate explica, atît hidrofilia mai crescută sau mai scăzută a unui ţesut, cît şi comportarea, fie ca acid, fie ca bază a proteinei respective.

Scăderea proteinemiei se însoţeşte de o mare perturbare hidrică, datorită scăderii presiunii osmotice a proteinelor. Presiunea hidrostatică rămasă în exces măreşte trecerea de lichide în spaţiul lacunar (2, 10, 13). Îşi face astfel apariţia un edem subclinic, stadiu în care sarea este foarte greu tolerată. Administrarea unor doze de sare, care la un individ normal ar fi bine suportate, ajunge să provoace, unui bolnav cu lipsă mare proteică, edeme generalizate sau chiar edem pulmonar. Trebuie să se ţină seama de acest lucru în special la bolnavii care, după o intervenţie chirurgicală, prezintă o lipsă proteică cu edem frust al membrelor inferioare, care se accentuează dacă li se administrează săruri izotonice. În aceste cazuri, hipotensiunea arterială este un semn totdeauna prezent, care pune chirurgului problema terapeuticii de înlocuire. Dacă se persistă cu administrările de soluţii izotonice la bolnavii mai sus-citaţi, ei sfîrşesc nu rareori într-un edem pulmonar acut, de hiperhidratare. Iată un exemplu.

Un bolnav este rănit în 1942 de o schijă pătrunsă în plămînul stîng. O tolerează bine pînă în 1954, cînd se internează cu un empiem. Empiemul este deschis şi drenat. Se scurge o cantitate mare de puroi timp de 2 luni, după care bolnavul prezintă edeme albe, mai accentuate la membrele inferioare. Într-un episod febril, tensiunea scăzută se prăbuşeşte şi mai mult şi apare o dispnee accentuată, asociată cu raluri subcrepitante difuze pe toată aria pulmonară. Administrările de lichide n-au făcut decît să accentueze, atît edemele membrelor inferioare, cît şi edemul pulmonar. Administrările de plasmă, masive şi îndelungate, au înlăturat trecător edemul pulmonar.

Lipsurile proteice intervin în metabolismul hidric şi prin intermediul ficatului. S-a susţinut multă vreme că glucidele protejează parenchimul hepatic. Datele clinice şi experimentale recente au stabilit că lipsa anumitor aminoacizi (metionină, cisteină etc.) din alimentaţie produce o infiltraţie grasă hepatică uneori chiar o necroză constituind eventual începutul unui proces de organizare, care cu timpul duce la ciroză.

Scanned with OKEN Scanner

Alimentația bogată în proteine înlătură, nu numai dezechilibrul hidric, ci și steatoza hepatică. Acțiunea proteinelor este mai netă decît a glucidelor.

Steatoza hepatică și insuficiența hepatică consecutivă ei accentuează, atît deficitul proteic, cît și dezechilibrul hidric din organism. Sinteza serinelor la nivelul ficatului este mai redusă, accentuînd sindromul de carență proteică. Insuficiența hepatică crește consumul de acid ascorbic, ceea ce favorizează o hiperpermeabilizare capilară cu accentuarea pierderii proteice din sînge spre spațiul lacunar.

Ficatul normal intervine în metabolismul hormonilor estrogeni (6, 11). În infiltrația grasă, o parte din hormonii estrogeni nu sînt catabolizați și excesul lor accentuează retenția hidrică a organismului, prin mărirea concentrației de Na^+ a spațiului extracelular. Edemul interstițial apărut se extinde și asupra mucoaselor tractului digestiv, diminuînd și ulterior, împiedicînd secreția fermenților digestivi. Lipsa secreției de acid clorhidric, cît și a celei de pepsină, face ca transformarea proteinelor din stomac să fie incompletă. Scăderea secreției intestinale împiedică la rîndul ei transformarea proteinelor pînă la stadiul de acizi aminați. Absorbția de proteine este minimă, mărind deficitul proteic al organismului și accentuînd steatoza hepatică și edemul tisular. În acest stadiu în care edemul lacunar este generalizat, celulele întregului organism, înecate în apă, suferă din cauza anoxiei. Permeabilitatea celulară este modificată, permițînd ieșirea din celule a potasiului, în timp ce o parte din Na pătrunde în spațiul celular. În acest fel, dezechilibrul hidric produs prin tulburarea balanței proteice se extinde de la spațiul lacunar la cel celular, dînd naștere la mari dezordini metabolice în tot organismul.

Intervin și alți factori care accentuează dezechilibrul proteic: citățm obișnuințele alimentare ale fiecărui individ, ca de exemplu alimentația exclusiv vegetariană sau exagerată în glucide. Tot astfel lipsurile alimentare din perioadele de război explică incidența mare a edemelor carențiale.

Tulburările mecanice în tranzitul esofagian sau stomacal, ca cele din stenozele pilorice sau esofagiene, pot duce la hipoproteinemie. Același rezultat îl au toate procesele care împiedică absorbția intestinală, ca: enteritele, colitele cronice, pancreatita cronică și fistulele intestinale.

Aceeași hipoproteinemie ia naștere dacă pierderile de proteine sînt masive ca în albuminuriile din nefroze, din amiloi-

Scanned with OKEN Scanner

doze, în plăgile drenate, în arsuri şi în pierderile interne, ca cele din peritonita acută, din pancreatită.

Distrugerile mari de proteine, din stările febrile şi din tireotoxicoze determină o hipoproteinemie.

TULBURĂRILE PROTEICE DIN TRAUMATISMUL OPERATOR

În primele zece zile după operaţie se produc mari distrugeri de proteine tisulare, ajungînd, la operaţiile mari, pînă la 250 g, ceea ce echivalează cu 1 200 g de ţesut muscular. Serinele sanguine scad. Anoxia, care se instalează în perioada imediat postoperatoare, determină o diminuare a activităţii ficatului şi a rinichiului, tradusă prin urobilinurie crescută, oligurie şi modificări în eliminarea acidului hipuric. Anoxia generalizată, disfuncţia metabolică a proteinelor prin alterare anoxică a ficatului, permeabilitatea capilară crescută cu trecerea unei mari cantităţi de proteine în spaţiul lacunar, precum şi consumul proteic exagerat provocat de traumatismul operator, duc la tulburarea echilibrului proteic al operatului. Faptul că aceşti bolnavi nu se alimentează, precum şi infectarea eventuală a plăgii, însoţită de hipertermie sau apariţia greţei şi a vărsăturilor contribuie şi ele la accentuarea pierderii proteice. Acest catabolism proteic postoperator poate fi inhibat de mobilizarea precoce.

Procesul de cicatrizare a plăgilor chirurgicale şi durata cicatrizării sînt în strînsă legătură cu echilibrul proteic al bolnavului operat. Terapeutica trebuie să aibă în vedere aceste pierderi mari proteice, atît operatoare, cît şi postoperatoare şi să aplice un tratament pre- şi postoperator susţinut.

Pierderile proteice postoperatoare se manifestă prin următoarele semne clinice: *a*) bolnavii au o tendinţă deosebită la şoc; *b*) plaga se vindecă încet; *c*) procesul de apărare a organismului este slăbit prin reducerea formării de anticorpi; *d*) apare o steatoză hepatică realizată prin insuficienţă în glicogen, dezechilibru proteic, mobilizare lipidică, neoglucogeneză şi anoxie, o anemie hipocromă prin refacerea slabă a hemoglobinei; *e*) scad proteinele sanguine şi cele tisulare; *f*) bolnavii scad în greutate; *g*) se remarcă o intoleranţă pentru sare şi pentru lichidele sărate, indiferent de calea de administrare. Acest sindrom al dezechilibrului proteic postoperator se însoţeşte, atît de hiperpermeabilizarea capilarelor generale, cît şi

Scanned with OKEN Scanner

de creşterea lichidului extracelular, uneori cu apariţia unor edeme generalizate.

Studiind împreună cu prof. Ţurai (14, 15, 16, 17,) modificările capilare în boala postoperatoare, am ajuns la următoarele concluzii:

— la începutul bolii operatoare, are loc o creştere a proteinemiei ca rezultat al hemoconcentrării din acest stadiu;

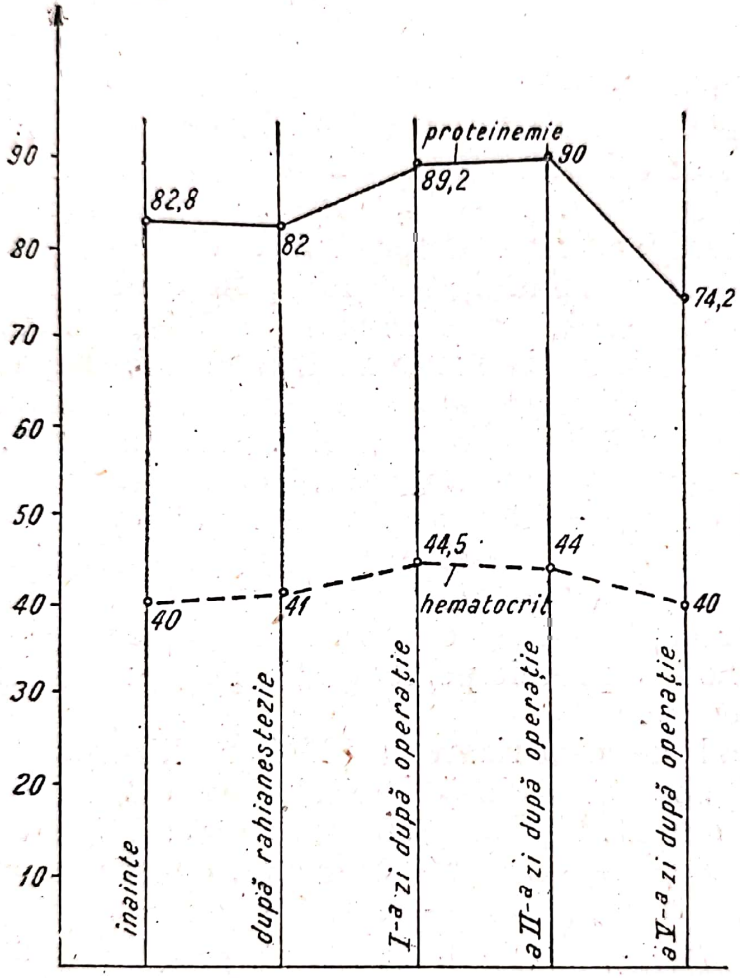


Fig. 47. — Proteinemia şi hematocritul înainte şi după apendicectomie.

— scăderea ulterioară este efectul unui catabolism intens proteic. Variaţiile proteinemiei pot fi urmărite în figura 47;

— în convalescenţa bolii operatoare, datorită arderii proteice intense se ajunge la o hipoproteinemie concomitent cu scăderea valorii hematocritului;

— în această perioadă, la excesul arderii se mai adaugă şi o scădere proteică prin participarea proteinelor la procesul de vindecare a plăgii operatoare.

Cifrele crescute ale hematocritului sînt rezultatul perturbărilor presiunii osmotice a plasmei, care determină transsudări mari lichidiene spre interstiții.

PIERDEREA DE LICHIDE PRIN PERETELE CAPILAR

Noi am urmărit în cursul bolilor operatoare schimburile lichidiene prin peretele capilar cu ajutorul probei Landis la 8 și 30 de minute după rahianestezie.

Boala operatoare determină o trecere lichidiană crescută din vase în interstiții, care ajunge la maximum în perioada precedînd convalescența, indiferent de natura intervenției. Din figura 48 se poate observa cum după intervenție, curba de lichid filtrat prin peretele capilar crește, după o primă fază în care trecerile sînt minime. În cazul intervențiilor mici, această fază este scurtată (fig. 49). Aceste date demonstrează că, în afara pierderilor de apă prin transpirație, urină, scaune, parețe intestinale etc., se mai produce și un transfer mare de apă spre interstiții, transfer rezultat prin dezechilibrul osmotic plasmatic asupra căruia am insistat mai sus.

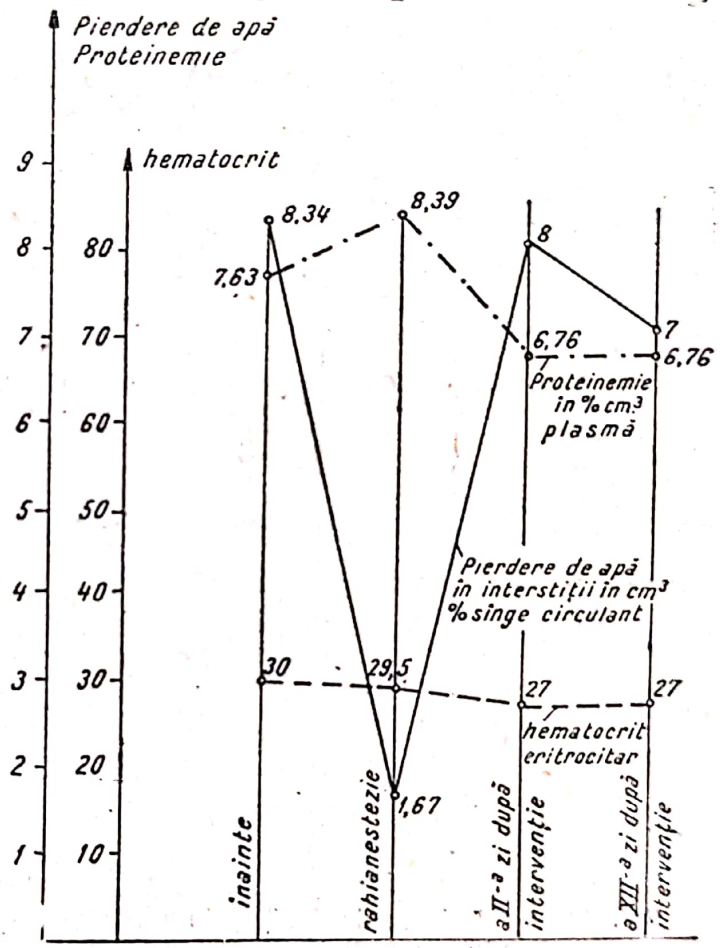


Fig. 48. — Pierderea de lichid, modificările hematocritului și ale proteinemiei în cursul bolii operatoare.

Este important să se sublinieze faptul că instalarea acestor fenomene necesită un timp de latență mai mult sau mai puțin

Scanned with OKEN Scanner

îndelungat. Perturbările hidrice sînt mari, uneori chiar maxime, cînd plaga operatoare s-a închis.

Din cele constatate de noi se observă că bolnavii operați au un echilibru instabil și pot să se decompenseze ușor la acțiunea diverșilor factori șocogeni veniți din mediul înconjurător (oboseală, insomnie, frig, emoții etc.). De aceea, reintegrarea lor în producție, la scurt interval după intervenția chirurgicală, ar constitui — credem — o mare greșeală.

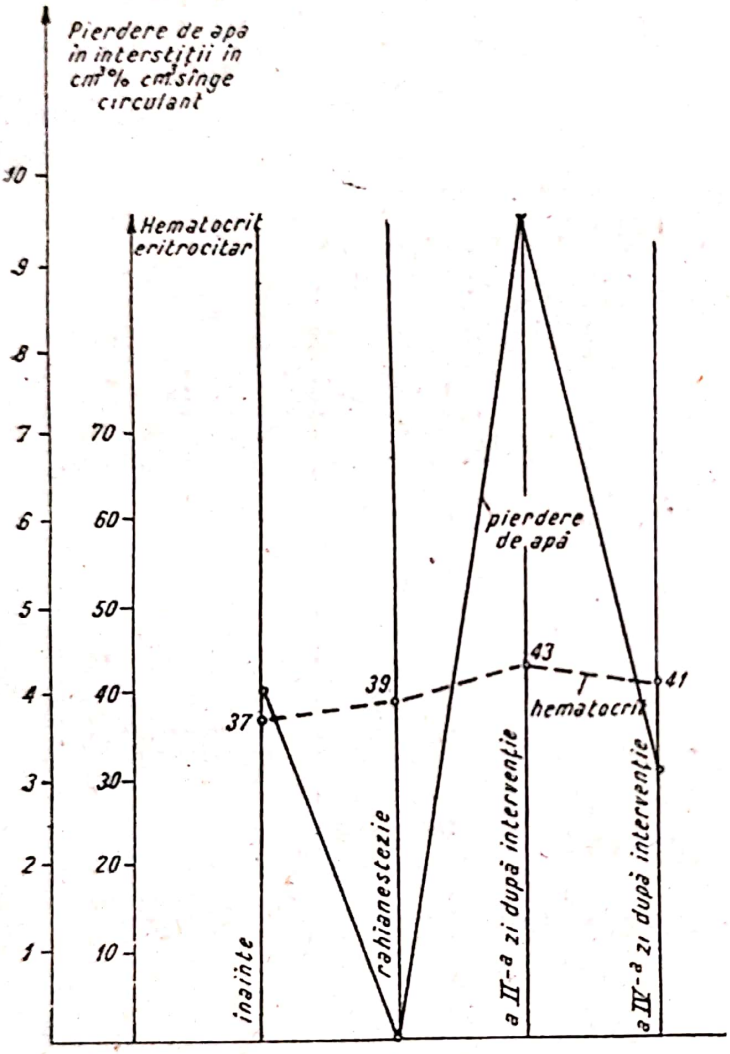


Fig. 49. — Pierderea de lichid prin peretele capilar în cursul bolii operatoare.

În afară de acest aspect al pierderii de lichide în șoc, curbele schimburilor vas-interstițiu sînt de două feluri, și anume:

1. Bolnavii care au fost operați cu rahianestezie prezintă o curbă caracteristică pentru schimburile lichidiene (fig. 49). Se constată că, în cazul unei filtrări normale sau crescute de lichid prin peretele vascular, rahianestezia produce totdeauna o prăbușire a schimburilor la zero sau, excepțional de rar, puțin deasupra lui zero (1,67; fig. 48). Rahianestezia ar produce o creștere bruscă a tonusului capilar general, o blocare a porilor capilari și, în consecință, o suprimare sau o scădere a schimburilor generale hemato-parenchimatoase pînă la cifre normale. Rahianestezia cu novocaină nu se limitează la o acțiune pur locală, ci are o influență generală (14), scăzînd schimburile vasculare crescute. Fără îndoială că acesta este un aspect al

acţiunii trofice exercitată de novocainǎ şi de rahianestezie. Această constatare confirmă cele arătate de Vîşnevski asupra rolului trofic al infiltraţiilor cu novocainǎ.

Am constatat însă că rahianestezia nu provoacă creşterea schimburilor hemato-tisulare la bolnavii la care acestea erau scăzute, aşa cum ar fi trebuit să se întîmple dacă ea ar fi acţionat numai ca un element trofic. Aci intervine deci un factor nou, care determină o creştere a tonusului capilar, o vasoconstricţie generală, o creştere a tonusului simpatico-adrenalinian, un exces de ACTH şi de corticoizi, toate elemente care arătau că, în realitate, rahianestezia modifică reactivitatea generală a organismului, punînd în mişcare mijloacele de apărare şi de compensare ale şocului.

2. În cazurile în care rahianestezia fusese asociată cu infiltraţie locală cu cantităţi mari de novocainǎ, curba schimburilor hemato-tisulare nu se mai prăbuşeşte în V-ul rahianestezic, ci ia un aspect de curbă ascendentă (fig. 50).

Acelaşi lucru se observă şi după anestezia generală. Atîta vreme cît centrii corticali sînt intacţi, schimburile vas-interstiţiu prezintă V-ul rahianestezic. Suprimarea funcţională a centrilor corticali prin anestezie generală suprimă şi V-ul rahianestezic, arătînd că schimburile cresc (fig. 51).

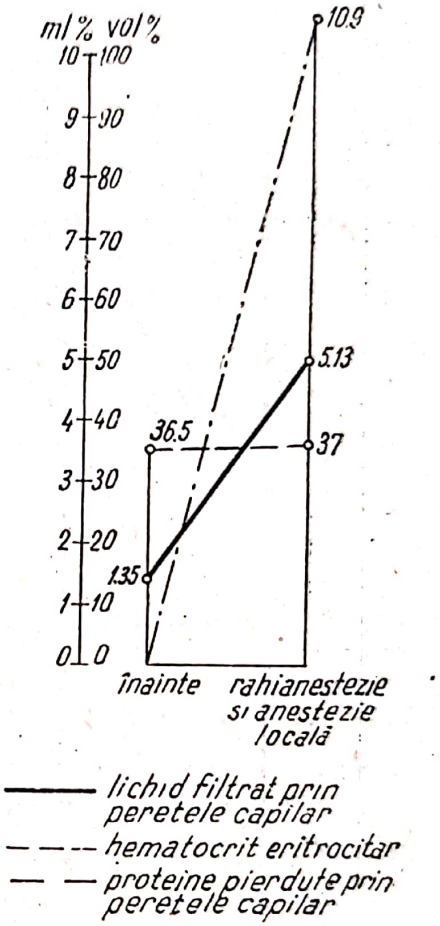


Fig. 50. — Influenţa anesteziei locale cu novocainǎ asupra schimburilor capilare.

Studiul a fost făcut pe 23 de cazuri operate cu rahianestezie şi toate au prezentat aceeaşi curbă a schimburilor sau fragmente din această curbă.

Urmărirea ulterioară a valorii trecerii lichidiene spre interstiţii a dus la evaluarea cantitativă a pierderilor lichidiene în boala postoperatoare. S-a constatat în felul acesta că actul operator măreşte pierderea lichidiană, care este cu atît mai mare, cu cît operaţia a fost mai grea şi mai traumatizantă şi care, după ce atinge un maximum începe să scadă, fără a reveni

însă la normal. În momentul plecării bolnavilor din spital mai persistă încă un transfer lichidian interstițial excedentar. Din aceste date se poate trage concluzia că pierderea lichidiană din vase în favoarea interstițiului este o realitate care nu poate fi negată, indiferent de natura intervenției. Transferurile sînt mai mari între a 4-a pînă la a 10-a zi de la operație, pentru ca apoi să înceapă a reveni la normal. Faza de convalescență a plăgii este faza însoțită de cele mai mari perturbări în dinamica lichidiană, datorită accentuării trecerii de lichid din vas spre interstițiu și poate și din cauza modificărilor în porii capilarelor, precum și a modificărilor cantitative plasmatice. Trecerile lichidiene se fac numai la nivelul capilarului, a cărui permeabilitate este strîns legată de concentrația în vitamina C. Studiind variațiile tisulare ale vitaminei C, s-a constatat că, atît rahianestezia, cît și intervenția, produc o scădere a concentrației ei tisulare, care revine încet la normal în convalescență.

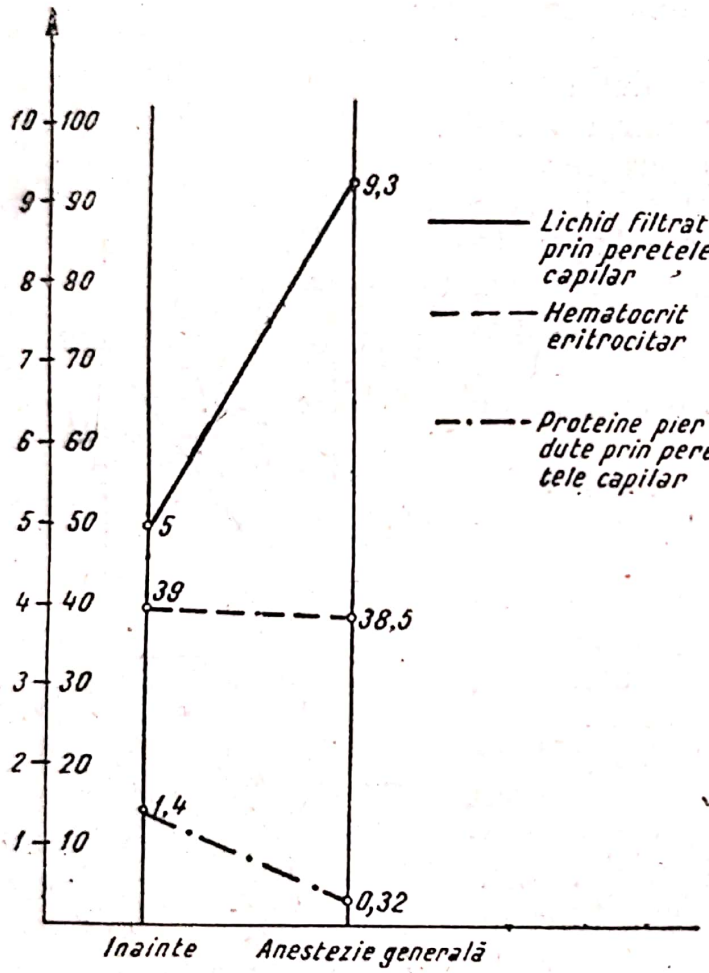


Fig. 51. — Influența anesteziei generale asupra schimburilor capilare.

Rahianestezia, și după ea și șocul nervos, determină o mobilizare a vitaminei C din țesuturi și trimiterea ei spre locurile de mare consum. Dacă curba trecerii de lichide din vase spre spațiile lacunare este suprapusă pe curba concentrației în vitamină C, se constată că scăderea bruscă a schimburilor din rahianestezie ar corespunde unei scăderi brutale a concentrației

vitaminice din țesuturi. Mobilizată din țesuturi și trecută în circulație, vitamina C va mări rezistența capilarelor al căror tonus, fiind crescut, blochează transferul lichidian din vas spre interstițiu. Pe măsură ce trece timpul, vitamina C este consumată, iar substanțele de tip H și metabolitele acide adaugă verigi noi patogenice care, înlănțuindu-se, exercită o acțiune capilaro-dilatatoare.

Creșterea cantității adrenalinei, prin arteriolo-constricție, mărește anoxia tisulară și pe cea a endoteliului capilar, face să crească metabolitele acide, scade pH-ul local, mărește permeabilitatea capilară, crește edemul interstițial și deci cauzele de declanșare a șocului. Vom încerca să arătăm în continuare care este valoarea pierderii proteice prin peretele capilar.

PIERDEREA DE PROTEINE PRIN PERETELE CAPILAR IN BOALA OPERATOARE

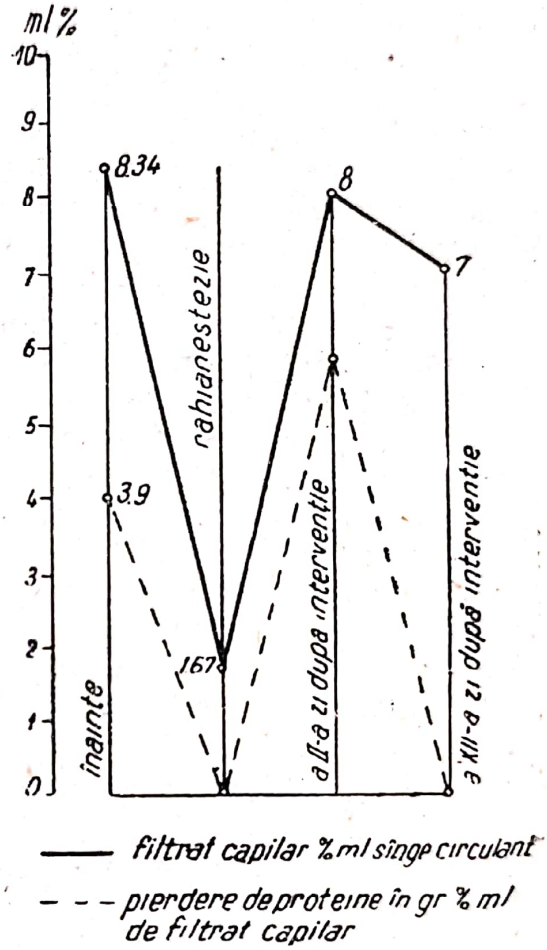


Fig. 52. — Raportul dintre pierderea de lichide și de proteine prin peretele capilar în cursul bolii operatoare.

În figura 52 se observă paralelismul perfect dintre cantitatea de lichide și cantitatea proteinelor care au trecut în interstiții. Se observă același tip de curbă, modificat de rahianestezie, pe care anestezia generală nu-l modifică. Efectul traumatismului operator se manifestă, nu numai prin transfer mare lichidian spre interstiții, dar și prin trecere de proteine, o dată cu lichidul transsudat. Rareori curba schimburilor lichidiene prezintă divergențe față de cea a transferului proteic (fig. 52).

Dacă ținem seama de datele referitoare la schimburile lichidiene și la pierderile proteice, sîntem îndreptățiți să socotim că bolnavul convalescent după o boală operatoare, chiar dacă

este în echilibru tensional, ar fi totuşi într-o stare de şoc latent, opunînd o rezistenţă minimă şi putînd face oricînd complicaţii grave la cea mai mică agresiune venită din mediul înconjurător.

Aceste date ne-au obligat să studiem fenomenele comparativ, pe vasele subiacente secţiunii fiziologice a măduvei şi pe vasele situate deasupra secţiunii.

Împreună cu I. Ţurai, am constatat (14, 15, 16, 17), că în rahianestezie, în timp ce capilarele generale suferă o ereştere bruscă a tonusului şi aproape o completă suprimare a schimburilor hemo-tisulare, capilarele membrelor inferioare, subiacente secţiunii medulare, suferă o vasodilataţie cu accentuarea schimburilor hemo-tisulare. Curbele grafice suprapuse arată că; în vreme ce pe vasele generale ia naştere V-ul caracteristic rahianesteziei, în capilarele membrelor inferioare au loc schimburi mai mari, exprimate printr-un V inversat.

O astfel de diferenţă în comportare s-ar datora unei puneri în tensiune a sistemului vascular general, care se apără de vasoplegia postrahianestezică a membrelor inferioare. Aceste date arată că în cursul rahianesteziei asistăm la o fază de şoc compensat, iar în boala postoperatoare, la o carenţă progresivă proteică manifestată prin creşterea lichidului din spaţiul lacunar.

Căutînd să controlăm creşterea lichidului extracelular al bolnavului operat, am făcut dozări la 20 de bolnavi, în general după intervenţii uşoare.

LICHIDUL EXTRACELULAR LA OPERAŢI

În studiul patogenic al bolii operatoare, problema schimburilor hidrice ocupă un loc foarte important. Această problemă trebuie privită mai ales sub aspectul ei practic, deoarece pierderile lichidiene ale unuia sau altuia din compartimentele organismului necesită o atitudine terapeutică imediată.

Este de netăgăduit că terapia cu lichide la operaţi trebuie să se aplice în funcţie de evaluările cantitative ale pierderilor din sectoarele extra- şi intracelular, iar atitudinea terapeutică urmează să fie deosebită după sectorul care a suferit mai mult (8).

La dezechilibrul lichidian al operatului pot contribui o serie întreagă de factori, şi anume : aportul insuficient de apă, blocarea sau încetinirea absorbţiei intestinale, pierderile mari de apă prin intervenţie, prin vărsături, prin transpiraţii, prin urină etc., precum şi repartiţia inegală de lichide între sectoarele extra- şi cel intracelular.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetînd împreună cu I. Ţurai raportul dintre volumul eritrocitar şi cel plasmatic, am constatat că boala operatoare se însoţeşte de o creştere de volum a hematocritului.

Din figurile 47, 49 se constată că, după intervenţie, hematocritul eritrocitar are valori crescute faţă de cel dinainte de operaţie. Se observă o curbă, în general ascendentă (fig. 47, 49), care scade cînd plaga este vindecată.

Uneori însă, în convalescenţă, se remarcă o scădere a volumului eritrocitar sub cifra iniţială de plecare, fenomen observat îndeosebi în operaţiile mari abdominale cu tracţiuni pe mezouri.

Boala operatoare prezintă deci două faze umorale distincte *a*) o primă fază în care predomină hemoconcentraţia (hematocritul crescut) şi *b*) o a doua fază în care hemoconcentraţia este înlocuită de hemodiluţie.

Toate aceste modificări volumetrice, abia schiţate în cazurile noastre (observaţiile au fost făcute pe intervenţii foarte puţin şocante), arată că modificările umorale din boala operatoare sînt numai efectul unor transferuri lichidiene dintr-un compartiment al barierei hemo-tisulare într-altul. În prima perioadă se produce o abundentă transsudare lichidiană din vase spre interstiţii, iar în convalescenţă, care constituie a doua perioadă, se produce o hemodiluţie, prin trecerea lichidului, de data aceasta, din interstiţii în vase. Bolnavul operat nu este deci un deshidratat în adevăratul sens al cuvîntului. El este numai un mare dezechilibrat hidric, elementul dominant fiind repartiţia defectuoasă a apei libere între diversele sectoare lichidiene. Sub acest aspect terapeutica de înlocuire prezintă probleme greu de rezolvat; obiectivul ei va trebui să fie în primul rînd reechilibrarea hidrică între vase şi interstiţii, atît prin refacerea tonusului capilar, cît şi, concomitent cu el, prin reechilibrarea permeabilităţii capilare şi a presiunii osmotice a plasmei.

Datele permeabilităţii capilare, intensitatea schimburilor între vas şi interstiţii, valoarea pierderilor proteice în spaţiile lacunare şi variaţiile curbei hematocritului, acestea au fost elementele prin care s-a înregistrat apariţia marilor dezordini hidrice în boala operatoare.

Rezultatele dozărilor de lichid extracelular făcute pe 20 de bolnavi sînt redate în tabelul VI.

În boala operatoare, traumatismul psihic şi anestezic, precum şi histoliza, determină transferuri masive hidrice dintr-un sector într-altul pentru a echilibra pierderile mari de apă. Operatul poate suferi, în cursul unei intervenţii, pierderi în

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V I

Nr. crt.	Bolnavul	Vîrsta	Intervenţia	Greutatea	Lichid extracelular (litri)	Lichid extracelular la % faţă de greutatea corporală	Observaţii
1	2	3	4	5	6	7	8
1	G. G.	62	Stenoză pilorică neoplazică	47	18,17	39,8	După intervenţie 27,5 l — 42,6 %
2	V. N.	29	Apendicectomie	65	25,4	38,1	
3	P. S.	22	Apendicectomie	54,1	15,1	27,1	1 zi de la operaţie
4	E. F.	28	Apendicectomie	47	14,8	31,5	idem
5	N. E.	24	Apendicectomie	47	14,6	31	,,
6	E. T.	18	Apendicectomie	57	15,2	26,6	,,
7	M. D.	26	Apendicectomie	47,7	15,2	31,9	,,
8	C. M.	27	Sarcină extrauterină	49,5	16,9	34,1	,,
9	T. N.	20	Apendicită	43,5	11,7	26,9	1 zi de la operaţie
10	V. V.	18	Apendicită	56,5	19,1	33,8	2 zile de la operaţie
11	T. C.	23	Apendicită	44	14,1	31,9	1 zi de la operaţie
12	T. V.	25	Apendicită	43,2	19,7	45,6	2 zile de la operaţie
13	C. E.	15	Apendicită	52	15,2	29,2	Idem
14	R. V.	17	Apendicită	41,2	17,8	41,5	,,
15	E. N.	14	Apendicită	48,2	21,7	45,6	2 zile de la operaţie 15 zile după menstruaţie
16	C. C.	41	Apendicită	58,6	17,4	29,2	3 zile de la operaţie
17	P. L.	14	Apendicită	41,5	16	38	Idem
18	B. E.	29	Apendicită	59	17,7	30	,,
19	M. C.	20	Apendicită	39	13	33,3	,,
20	P. E.	15	Apendicită	53	17,5	39	,,

greutate ce ajung la kilograme. La doi bolnavi, cîntăriţi înainte şi după operaţie, am găsit o scădere de cîte 2 kilograme.

Tabelul, privit în general, arată că toţi bolnavii operaţi prezentau un spaţiu de rodan, adică un lichid extracelular, cu mult deasupra limitei superioare a normalului, cele mai multe cifre situîndu-se în jurul a 33% din greutatea corporală, cu limitele extreme între 26,9 şi 45,8%.

Cifrele spaţiului de rodan sînt cu atît mai mari, cu cît operaţia a fost mai laborioasă, adică cu cît pierderile de apă au fost mai mari, ca de exemplu la bolnavul nr. 1, la care operaţia a durat aproape 2 ore, pentru o stenoză pilorică neoplazică.

Scanned with OKEN Scanner

La bolnava nr. 8, intervenția s-a făcut pentru o sarcină extrauterină, deci cu o pierdere mare de sînge. Cifra crescută de lichid extracelular, în acest caz de sarcină extrauterină operată, se explică, atît prin intervenția în sine, cît și prin modificările provocate de sarcină, care poate produce ea însăși un dezechilibru hidric în organism. Cifre mari de lichid extracelular s-au mai înregistrat și la o bolnavă operată în plin ciclu menstrual. Am găsit spațiul de rodan crescut, atît în timpul ciclului menstrual, cît și în a 13-a zi de la terminarea menstruației.

Se poate spune că femeia suferă, datorită alternanțelor hiperfoliculinice și hiperluteinice, modificări continue în echilibrul lichidian, modificări pe care o intervenție chirurgicală le accentuează și mai mult. În general, am observat la operații cercetați o imbibiție interstițială de 33,98% (medie) cu limite extreme de 26,9—45,6%.

Dacă hemoconcentrația periferică din boala operatoare va fi comparată cu cifrele mari ale spațiului de rodan, se va observa că în boala operatoare, se produce o imbibiție interstițială masivă, că se realizează, deci, nu numai o uscare în sectorul vascular, ci totodată și o înecare în sectorul organic interstițial (țesut conjunctiv).

Studiind valorile apei extracelulare, imediat, după și în primele 4 zile de la operație, am obținut totdeauna aceleași cifre mari, pentru spațiul de rodan, cu o tendință la coborîre spre normal în a 4-a zi.

Rezultatele obținute prin difuziunea tiocianatului de sodiu se pot suprapune perfect celor ale cunoscutului „sindrom reacțional", în care cele trei perioade se succed tocmai datorită unor trimiteri similare ale apei dintr-un compartiment organic într-altul. Faptul pare cu totul de necrezut : deși prin intervenția chirurgicală se pierd mari cantități de apă, volumul lichidului extracelular apare cu toate acestea crescut.

De unde se pierde apa — pierdere înregistrată îndeosebi de cîntar — dacă pentru apa extracelulară găsim valori mari? Transferul de sodiu spre locul intervenției, precum și pierderile de apă prin urină, transpirație, secreții intestinale etc., vor chema apa din celulă pentru a umple, pe această cale, sectorul extracelular atît de vital și, după el, pe cel vascular. Deci, pierderile de apă extracelulară vor fi compensate printr-un transfer de apă din celule spre interstiții și vase.

În felul acesta apare un dezechilibru puternic în repartiția apei și, deși organismul este înecat în apă, el este totuși deshidratat.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste noţiuni sînt fundamentale pentru stabilirea unei terapeutici adecvate de înlocuire a lichidelor.

Se pune însă întrebarea dacă evaluarea spaţiului de rodan nu poate fi eronată şi dacă cifrele obţinute se referă numai la spaţiul extracelular, adică la vase şi la interstiţiu.

O primă obiecţie ce s-ar putea aduce cifrelor mari ale spaţiului de rodan este aceea că, bolnavul slăbind datorită intervenţiei, creşterea spaţiului de rodan ar fi numai aparentă, deoarece apa s-ar menţine constantă, însă ar fi raportată la o greutate mai mică.

Cercetările făcute pe bolnavi slabi au stabilit însă că, pînă la anumite procente de slăbire apa extracelulară scade paralel cu greutatea, încît obiecţia de mai sus cade.

Trebuie de asemenea să verificăm dacă valorile obţinute indică numai spaţiul extracelular sau cuprind şi o parte din lichidul intracelular. Imbibiţia interstiţială în boala operatoare nu fusese dovedită pînă acum decît pentru regiunea operată. După cercetările noastre, ea constituie însă un fenomen generalizat.

Din imbibiţia interstiţială a segmentului operat se naşte o hemoconcentraţie, atît pentru elementele figurate, cît şi pentru cele plastice.

Practic, dacă cele de mai sus ar fi exacte, ar trebui evitată sarea din terapeutica de înlocuire, întrucît, departe de a echilibra compartimentele extracelulare, s-ar accentua şi mai mult imbibiţia interstiţială şi tendinţa la colaps şi acidoză. Singura explicaţie a valorilor mari de apă zisă „extracelulară" rezidă în faptul că boala operatoare este, nu numai o boală de creştere a permeabilităţii capilare, ci şi una de creştere a permeabilităţii celulare.

Hipercorticosuprarenalismul, care caracterizează boala operatoare, explică şi mai mult de ce cifrele de lichid extracelular apar atît de mari.

În acest sens pledează şi unele semne clinice, anume că bolnavii se plîng uneori de o sete mare, fără să prezinte alte semne nete de deshidratare.

Setea intensă a operatului este singurul semn al pierderii de apă celulară, în vreme ce semnele exterioare de deshidratare sînt determinate de scăderea lichidului extracelular. Tratamentul cu NaCl, aplicat fără rezerve, poate duce, în cazurile în care nu există, în afară de sete, alte semne de deshidratare, la o accentuare a setei din cauza diminuării lichidului intracelular, prin trecerea lui spre spaţiile extracelulare. Setea persistă

Scanned with OKEN Scanner

la operatul ale cărui celule sînt secătuite, la fel ca şi la cardiacul edematiat, de care am vorbit mai sus. Uneori se pot observa semne de deshidratare intensă, neînsoţite de sete. Acestea vor anunţa deshidratarea sectorului extracelular. Bolnavii noştri erau hipertensivi, adinamici, unii dintre ei prezentau un aspect de uscare, nasul efilat, ochii în fundul orbitelor, hipotonie oculară, cu alte cuvinte prezentau semne de deshidratare extracelulară. Cum determinarea lichidului extracelular înregistra valori mari, credem că aceasta se datoreşte difuziunii rodanului în spaţiul celular. Cantitatea de rodan care intră în spaţiul celular este însă mică, încît eroarea nu este atît de mare ca să împiedice aplicarea acestei metode. La fel ca şi în ictere, la bolnavul operat există o imbibiţie interstiţială asociată cu o deshidratare vasculară. Tratamentul trebuie să cheme apa din interstiţii în vase şi să restabilească echilibrul hidric. Se poate spune că operatul nu suferă din cauza lipsei de apă, ci din cauza unei repartiţii defectuoase a acesteia. Cînd apa lipseşte din celulă, el se plînge de o sete intensă, fără semne de deshidratare, iar cînd apa lipseşte din vase şi este crescută în interstiţii, bolnavii prezintă deshidratarea fără sete. În dezechilibrul hidric general mai intervine în mare măsură şi deficienţa proteică.

Concluzia practică a acestei cercetări este necesitatea de a acţiona asupra permeabilităţii capilare şi celulare : în faza de deshidratare extracelulară sînt recomandate soluţiile clorurosodice izotonice, glucoza şi transfuziile de plasmă, în vreme ce în deshidratările celulare se vor folosi soluţii Ringer-Tyrode sau soluţiile cu KCl, asociate cu soluţii glucozate.

REECHILIBRAREA HIDRICĂ PRIN ADMINISTRĂRI DE PROTEINE

Balanţa azotată se menţine la adultul normal printr-o ingerare de proteine de 1,50 g/kilocorp. Ingerarea a 3—6 g/kilocorp pe zi asigură un perfect echilibru proteic.

Cînd pierderile proteice sînt mari, în special la bolnavul operat, nevoile proteice cresc foarte mult, ajungînd la 200—400 g/zi. Această cifră ridicată exclude posibilitatea introducerii proteinelor în organism pe calea alimentară obişnuită. În astfel de cazuri se recurge la administrarea de proteine concentrate şi la hidrolizate proteice (9).

Scanned with OKEN Scanner

A. **Calea parenterală.** Pe această cale sînt administrate în special hidrolizatele proteice. Hidrolizatele proteice — formate din acizi aminați — sînt folosite la fel ca aminoacizii care ar ajunge pe cale normală la ficat.

Hidrolizatele trebuie să cuprindă mai ales aminoacizi esențiali (4, 5).

Administrarea parenterală a hidrolizatelor proteice poate fi urmată uneori de greață, vărsături, frisoane și febră. În general însă ele sînt suportate ușor.

Întrebuințarea hidrolizatelor proteice este contraindicată în bolile renale, în azotemie, în insuficiența cardiacă și în insuficiența hepato-renală.

O parte din proteinele injectate sînt arse pentru a acoperi nevoile calorice ale bolnavului, iar cealaltă parte își îndeplinește rolul plastic.

Elman (4, 5) arată că, pentru a cruța arderile proteice endogene, 100 g de glucoză pe zi ar fi suficiente, cu condiția să se administreze masiv concomitent și proteine exogene. După cercetările lui Gamble, în post absolut, se ard numai 80 g proteine endogene. Arderea proteinelor endogene se reduce la jumătate dacă se administrează zilnic 100 g de glucoză. Dacă se menține starea de post proteic, însă se mărește cantitatea de glucoză, arderile proteice endogene nu scad mai mult.

Cu tot efectul protector asupra arderilor proteinelor endogene care rezultă din administrarea de glucide, în caz de lipsă proteică, numai administrarea zilnică de proteine hidrolizate în cantitate de 3—4 g/kilocorp reechilibrează balanța azotată. Dacă în același timp cu administrarea de proteine, se mai introduc și 200 g glucoză, balanța azotată devine pozitivă. Pentru aceasta, Jameson și Chassin (9) folosesc o soluție de glucoză 10% în cantitate de 3 000 ml, în care se adaugă 5 g de hidrolizat proteic pentru fiecare sută de ml. Durata administrării acestor cantități atît de mari de lichide variază de la 6 la 12 ore.

Această cale de administrare a proteinelor prezintă totuși unele inconveniente mai ales imobilizarea îndelungată a bolnavului, precum și apariția greței și anorexiei, din cauza ocolirii căii digestive.

B. **Calea orală** va fi aleasă de preferință ori de cîte ori starea tractului digestiv al bolnavilor o va permite. Numai bolnavii cu ileus, cu ocluzie intestinală, cu peritonită, cu fistule

Scanned with OKEN Scanner

intestinale sau gastro-colice, cu colită ulceroasă sau cu enterită vor primi hidrolizate proteice.

Statisticile arată că folosirea căii naturale este mai eficientă decît calea parenterală. Calea naturală se izbeşte însă de imposibilitatea ingerării cantităţilor mari de proteine care sînt necesare unui organism deficitar. Un bolnav cu carenţă proteică poate ingera cu greutate 80—90 g de proteine totale, căci de cele mai multe ori el are apetitul scăzut şi abia poate ingera 40—50 g proteine. În acest caz, se vor folosi lichide concentrate în proteine. Unele metode mai asociază şi hidrolizatele, parenteral, altele le administrează pe cale orală. În colitele ulcerative, hidrolizatele orale au dat rezultate foarte bune. Dacă greaţa sau anorexia sînt rebele, se vor trimite hidrolizatele proteice prin sonda Einhorn direct în stomac.

În tratamentul de reechilibrare proteică s-a acordat plasmei un loc aparte. Cercetările cu izotopi radioactivi au arătat că, din plasma injectată, 50% trece în spaţiul lacunar în primele 26 de ore. După o perioadă de o săptămînă, aproape jumătate din plasma injectată este arsă pentru nevoile energetice, iar restul este folosit în reconstrucţia proteinelor tisulare. În reechilibrarea proteinemiei se consumă numai o mică cantitate de proteine plasmatice. S-a arătat că numai un gram de proteine rămîne în circulaţie, iar 25 g sînt folosite în reconstrucţia tisulară. Dacă ţinem seamă de faptul că plasma conţine 70 g proteine la litru, constatăm că ar trebui să se administreze cantităţi uriaşe de plasmă pentru acoperirea pierderilor proteice, tisulare şi plasmatice. Aceste date, precum şi faptul că prin plasmă se poate transmite virusul hepatitelor epidemice, au făcut pe mulţi autori să părăsească această metodă. Se pare că nici infiltraţia grasă a ficatului din carenţa proteică nu se înlătură prin administrările de plasmă. De aceea, hidrolizatele proteice sînt de preferat.

În deficienţele proteice, plasma introdusă pe cale intravenoasă aduce cu ea o cantitate mare de sare (6 g‰), care la început poate mări edemul. Cu toate acestea, în şoc se vor folosi, atît sîngele, cît şi plasma. În unele afecţiuni, ca pneumonii, empieme, ulcere de decubit, ileus paralitic sau ocluzie intestinală în care se pierd cantităţi mari de ser, precum şi în arsuri întinse cu hemoconcentrare, sînt indicate perfuziile de plasmă.

Albumina umană concentrată, săracă în sare, este folosită cu succes în terapia de înlocuire. Administrarea a 25 g de albumină umană reprezintă echivalentul osmotic a 500 ml

de plasmă. În cele 25 g albumină sînt numai 0,2 g sodiu. Din această albumină, 50% este arsă, iar 50% acoperă nevoile plastice tisulare. În toate tulburările osmotice ale plasmei, administrarea albuminei reechilibrează punctul crioscopic. Întrebuințată la bolnavii spoliați de proteine, albumina a dat rezultate satisfăcătoare. Tratamentul de înlocuire proteică și deci de echilibrare hidrică, se va modela de la caz la caz (4, 5). Se va ține seamă de echilibrul proteic al bolnavului care urmează să fie operat. Preoperator, bolnavul este obligat să ingereze zilnic minimum 125 g de proteine totale. La bolnavii care nu pot să se alimenteze pe cale naturală (diaree, operații mari) se vor folosi hidrolizatele de proteine pe cale parenterală. Administrarea parenterală a hidrolizatelor se va face numai în cazurile în care bolnavul nu suportă calea orală (*per os*).

Mobilizarea precoce stimulează funcțiile metabolice ale bolnavilor. Cercetările au înregistrat balanțe azotate mai echilibrate după mobilizarea precoce a bolnavului operat, decît după repaus. Repausul mărește catabolismul tisular al acestor bolnavi.

În concluzie, se poate spune că, pentru preîntîmpinarea dezechilibrului lichidian de origine proteică, tratamentul trebuie să tindă la menținerea balanței proteice preoperatoare și postoperatoare la folosirea cît mai mult posibilă a căii naturale în administrarea proteinelor, pentru o mai bună utilizare a lor, la administrarea hidrolizatelor proteice pe cale parenterală numai cînd calea naturală nu va putea fi utilizată și la completarea nevoilor energetice prin adăugarea de glucoză.

În anemii se vor folosi transfuzii de sînge, iar în plasmoragii, transfuzii de plasmă.

BIBLIOGRAFIE

1. **Barraud J.** — La croissance des cristaux et l'assimilation. Exposés actuels de biologie cellulaire. Ed. Masson Paris, 1955.
2. **Becher-Heilmeyer** — Tratat de fiziopatologie, traducere. Ed. J. Leon, București, 1947.
3. **Couteaux R.** — Les jonctions intertissulaires. Exposés actuels de biologie cellulaire, Ed. Masson, Paris, 1955.
4. **Elman R.** — Boala postoperatorie, Congresul de chirurgie, 1951.
5. **Elman R.** — Parenteral alimentation in surgery, Ed. Paul B. Hoeber, Inc. 1955.
6. **Ernould H. J., Fanard A., Heuschem C., M-me Damien-Gillet** — *Sem. des Hôp. Paris*, 1951, nr. 65—66, p. 2 604—2 609.
7. **Heusser H.** — Métabolisme de l'eau, des sels et des protéines et la signification pour la chirurgie. Traité de chirurgie, tom. 1, 1949. Edité en Suisse.

Scanned with OKEN Scanner

8. **Hortolomei N., Olănescu Gh., Fingerhut Br., Dimitriu C.** — Ses. ştiinţ. I.P.S.M.F. Bucureşti, 1955.
9. **Jameson L., Chassin M. D.** — *Surg., ginec. obst.*, 1950, vol. 91, nr. 4, p. 313.
10. **Legrain M.,** — *Journal de chir.*, 1953, vol. 69, nr. 6—7, p. 506—515.
11. **Olmer J., Gascard E., Cros Ch.** — *Sem. des Hôp. Paris*, 1951, nr. 65—66, p. 2 591.
12. **Rössler H.** — Neuere Erkentnisse über die Biologie der Mezenchimerkrankungen. Ed. Springer, Stuttgart, 1955.
13 **Russel Haden** — Principles of Hematology, New York, 1942.
14. **Ţurai I., Mihai C., Filipescu Z.** — *Chirurgia*, 1953, nr. 3.
15. **Ţurai I., Mihai C., Filipescu Z.** — *Zentralblatt für Chir.*, 1956, nr. 33, p. 1 645.
16. **Ţurai I., Mihai C., Filipescu Z.** — *Chirurgia*, 1956, nr. 1, p. 32—37.
17. **Ţurai I., Ionescu Movilă.** — *Revista şt. med. internă*, 1953, nr. 3.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al XVI-lea

APA ȘI FICATUL

După absorbția intestinală, apa ingerată trece sub controlul ficatului, care izotonizează lichidele. După izotonizare, ea este vărsată în circulația generală.

Prezența ficatului asigură echilibrul masei circulante sanguine în funcție de nevoile fiecărui moment. Revărsarea apei din ficat în restul organismului este reglată de dispozitivul muscular al venelor suprahepatice. Prin jocul lui, sfincterul suprahepatic lasă să treacă în circulație o cantitate variabilă de lichid. Sfincterul venelor suprahepatice este relaxat de simpatic și își sporește tonusul sub acțiunea parasimpaticului. Mediatorii chimici — adrenalina și acetilcolina — lucrează la fel ca sistemul vegetativ. Cînd pentru nevoile circulatoare este necesară o cantitate mare de lichid, tonusul simpatico-adrenalinian crește. Prin creșterea tonusului simpatic, plexul capilar subpapilar se contractă și se produce o splenocontracție și o relaxare a sfincterelor venelor suprahepatice.

Această relaxare a sfincterelor venelor suprahepatice liberează drumul pentru sîngele adunat din teritoriul port, care este vărsat astfel în vena cavă inferioară.

Prin marea cantitate de sînge trimisă de ficat în circulație sînt satisfăcute nevoile circulatoare ale întregului organism. În repartiția apei din organism, ficatului îi revine un rol important, ca organ de depozit. Mărirea impresionantă a ficatului în insuficiența cardiacă înaintată constituie o dovadă în sprijinul acestei afirmații.

Ficatul și proteinele. În ficat se sintetizează o parte din proteinele circulante. Datele cercetărilor recente au ajuns la concluzia că ficatul este organul în care se sintetizează serinele.

Scanned with OKEN Scanner

Şi prin această funcţie, ficatul intervine în metabolismul apei. O scădere a sintezei proteice — serinice provoacă mari perturbări în schimburile hemo-lacunare. Hiposerinemia poate fi cauza unei reţineri interstiţiale de lichid.

Ficatul şi hipofiza. Prin hormonul său antidiuretic, hipofiza reglează reabsorbţia de apă în tubul renal şi în ansa lui Henle. Un dezechilibru în secreţia hormonului antidiuretic se însoţeşte de o creştere sau de o scădere a lichidului reţinut în ţesuturi.

Ficatului îi revine un rol important în menţinerea echilibrului hormonului antidiuretic în organism. Cercetările clinico-experimentale au stabilit că aproximativ 58% din hormonul antidiuretic hipofizar este distrus de ficatul normal.

Ficatul bolnav nu mai poate cataboliza decît cîteva procente din hormonul antidiuretic; prin aceasta creşte resorbţia tubulară de apă şi sporeşte infiltraţia lichidiană interstiţială (2). O cantitate mare de hormon antidiuretic în urina unui hepatic este socotită de mulţi autori ca test al insuficienţei hepatice.

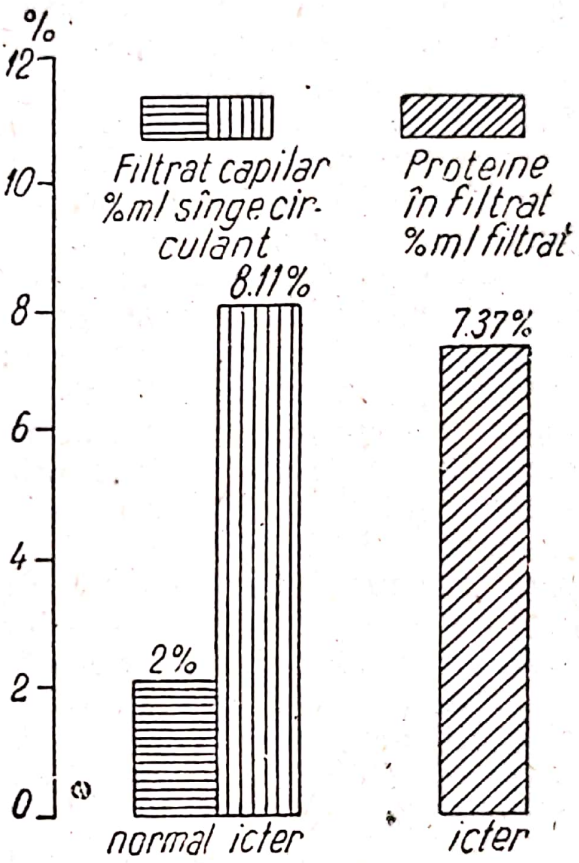


Fig. 53. — Valorile maxime ale filtratului capilar şi ale pierderii proteice în hepatita epidemică.

Ficatul şi capilarele generale. Cercetările lui Eppinger au arătat că în icterele prin hepatită apare o hiperpermeabilitate capilară datorită căreia trec în interstiţii lichide bogate în proteine (serine). Eppinger a numit acest fenomen „albuminurie în ţesuturi" (10, 11, 12).

Unul dintre autorii lucrării de faţă (25, 26) a controlat pe un număr de 20 de bolnavi permeabilitatea capilară generală. Din acest studiu am ajuns la convingerea că hepatita epidemică este totdeauna însoţită de o tulburare a schimburilor dintre vase şi interstiţii. Rezultatele studiului nostru pot fi schema-

Scanned with OKEN Scanner

tizate în figura 53, în care redăm valorile cele mai crescute pe care le-am găsit pentru filtratul capilar şi pierderea proteică.

La adultul normal, permeabilitatea capilară variază între 0 şi 2 ml de lichid filtrat prin peretele vascular pentru fiecare sută de ml lichid circulant. În acest lichid — filtrat capilar — nu trec proteine.

În hepatitele epidemice studiate de noi, mersul schimburilor dintre vas şi interstiţiu variază în raport cu faza evolutivă a icterului. La început, cînd bolnavul este în plină ascensiune a icterului, se remarcă numai o creştere a filtratului capilar fără trecere concomitentă de proteine.

În perioada de pregătire a convalescenţei, precum şi în convalescenţă, pe lîngă creşterea filtratului capilar, apar şi proteine în lichidul filtrat.

Aceste treceri mari lichidiene şi proteice din sectorul vascular în spaţiul lacunar traduc două fapte umorale distincte în evoluţia unui icter, şi anume: *a*) într-o primă perioadă (de invazie şi într-o parte din perioada de stare) se naşte un dezechilibru osmotic accentuat al plasmei, manifestat prin creşterea cantităţii de lichid filtrat prin peretele capilar spre spaţiul lacunar şi *b*) într-a doua perioadă (de pregătire a convalescenţei, precum şi în convalescenţă), pe lîngă filtratul capilar bogat, mai trec prin peretele capilar şi proteine.

Trecerea simultană de lichid şi proteine — plasmexodie — demonstrează o hiperpermeabilizare capilară adevărată.

Deci, în evoluţia unui icter există două perioade evolutive distincte dintre care prima este caracterizată prin prezenţa unui dezechilibru osmotic plasmatic, iar a doua printr-o hiperpermeabilizare capilară.

Dezechilibrul osmotic al plasmei, accentuat ulterior şi de hiperpermeabilizarea capilară şi de pierderea proteică consecutivă, este elementul căruia i se datorează perturbarea în echilibrul lichidian al organismului, manifestată clinic prin hipotensiune arterială şi hipotensiune venoasă. Transferurile lichidiene mari din vase spre interstiţiu, la început, precum şi pierderile proteice interstiţiale ulterioare produc modificări sanguine şi interstiţiale.

a) **Modificări sanguine.** Hematocritul eritrocitar este crescut în perioadele iniţiale de invazie şi de stare. Valorile lui scad numai în perioada următoare de pregătire a convalescenţei şi ating cifra cea mai scăzută în momentul în care se produce criza urinară. Urmează apoi o creştere uşoară în perioada finală, de convalescenţă, cînd hematocritul tinde să ia valori normale.

Scanned with OKEN Scanner

În perioada inițială se remarcă o creștere a numărului de eritrocite. Raportînd numărul eritrocitelor la valorile hematocritului eritrocitar, se observă că cifrele hematocritului sînt mai mari decît ar permite valoarea numerică a eritrocitelor. Această discordanță dintre valorile hematocritului și ale numărului eritrocitar se explică prin volumul și suprafața mărite ale hematiilor. Macrocitoza și macroplania hepaticilor au mai fost cercetate (1, 35, 36, 29, 17) și au fost considerate ca un semn al insuficienței hepatice. Noi credem că modificările eritrocitare sînt efectul perturbărilor osmotice plasmatice și al hiperpermeabilizării membranei celulare care permite o mărire a turgidității celulare.

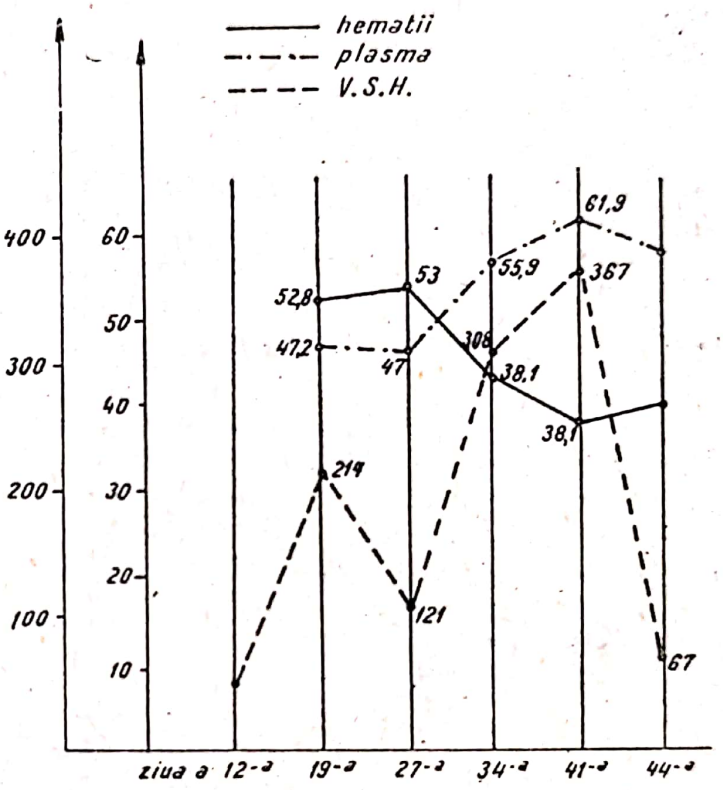


Fig. 54. — Evoluția valorilor hematocritului în hepatita epidemică.

Datele hematocritului eritrocitar sînt diametral opuse celor ale hematocritului plasmatic. Figura 54 arată cu exactitate evoluția valorilor hematocritului în hepatita epidemică: ele împart evoluția unui icter în trei perioade: 1) o perioadă inițială de hemoconcentrare, la începutul bolii; 2) o perioadă de trecere, în care valorile hematocritului eritrocitar scad progresiv; 3) o perioadă finală de convalescență, caracterizată prin hemodiluție.

Socotim perioada de trecere de la hemoconcentrare la hemodiluție ca fiind perioada pregătitoare a convalescenței; durata ei variază de la cîteva zile la cîteva săptămîni. Noi considerăm că durata mai scurtă sau mai lungă a unei hepatite epidemice este strîns legată de rapiditatea trecerii de la prima la cea de-a treia perioadă. Cu cît pregătirea convalescenței este mai lungă, cu atît icterul va dura mai mult. În tratamentul unui icter

Scanned with OKEN Scanner

va trebui să găsim mijlocul de a scurta această perioadă de trecere.

Aceasta a îndreptăţit pe unul dintre noi (26) să introducă în anul 1948 terapeutica prin şoc cu apă în hepatitele epidemice. Rezultatele obţinute au fost foarte bune, în special cînd am aplicat şocul cu apă în perioada de pregătire a convalescenţei. Aplicat în perioada de invazie sau de stare, nu numai că nu produce o scurtare a bolii, dar adesea provoacă agravări. Formele clinice de intensitate medie sau cele uşoare sînt influenţate categoric în evoluţia lor. Înainte de aplicarea şocului cu apă, am încercat un tratament cu borş moldovenesc proaspăt. Am putea spune că întrebuinţarea borşului a fost tot atît de bună sau chiar mai bună decît a şocului cu apă. În aprecierea diverselor rezultate obţinute prin mijloace terapeutice diferite este foarte greu să ne pronunţăm, întrucît nu avem criterii sigure de apreciere a evolutivităţii icterelor.

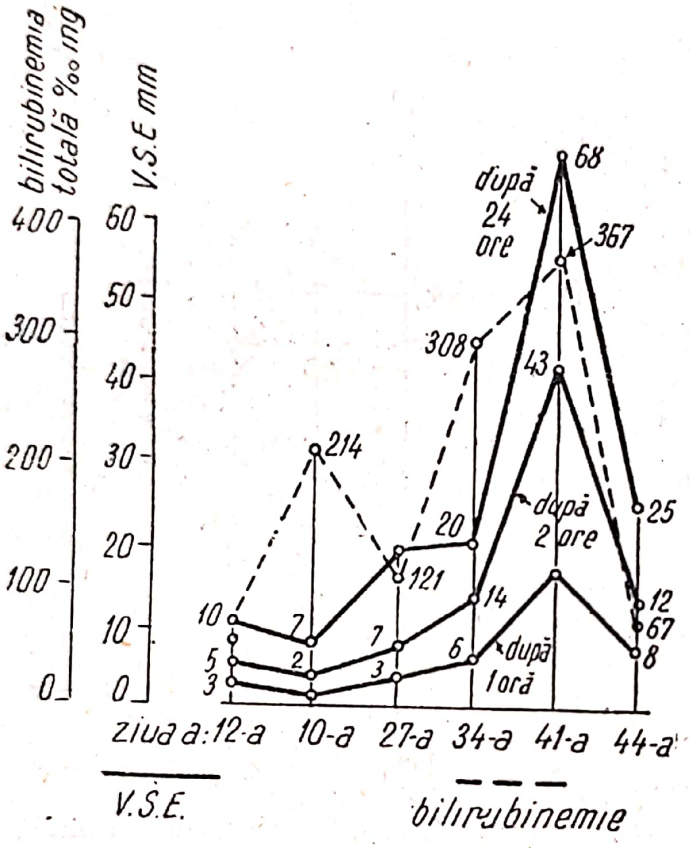


Fig. 55. — Variaţiile vitezei de sedimentare a eritrocitelor citită după o oră, după două ore şi după 24 de ore în cursul hepatitei epidemice.

Modificările volumetrice ale eritrocitelor şi ale plasmei se însoţesc de variaţii ale vitezei de sedimentare şi viscozităţii sanguine.

1. Viteza de sedimentare evoluează paralel cu hematocritul plasmatic. Din figura 55 se observă cum la început, în perioada numită de hemoconcentrare, V.S.E. este foarte scăzută, cum creşte apoi progresiv în perioada de pregătire a convalescenţei şi se menţine accelerată în tot cursul convalescenţei, propriu-

zise, pentru a reveni în sfîrşit către normal, tîrziu, în perioada de vindecare clinică. Multă vreme după vindecarea clinică, însă, viteza de sedimentare rămîne mai accelerată, hematocritul eritrocitar mai scăzut, volumul plasmatic mai mare, precum şi vîscozitatea sanguină mai scăzută decît normal.

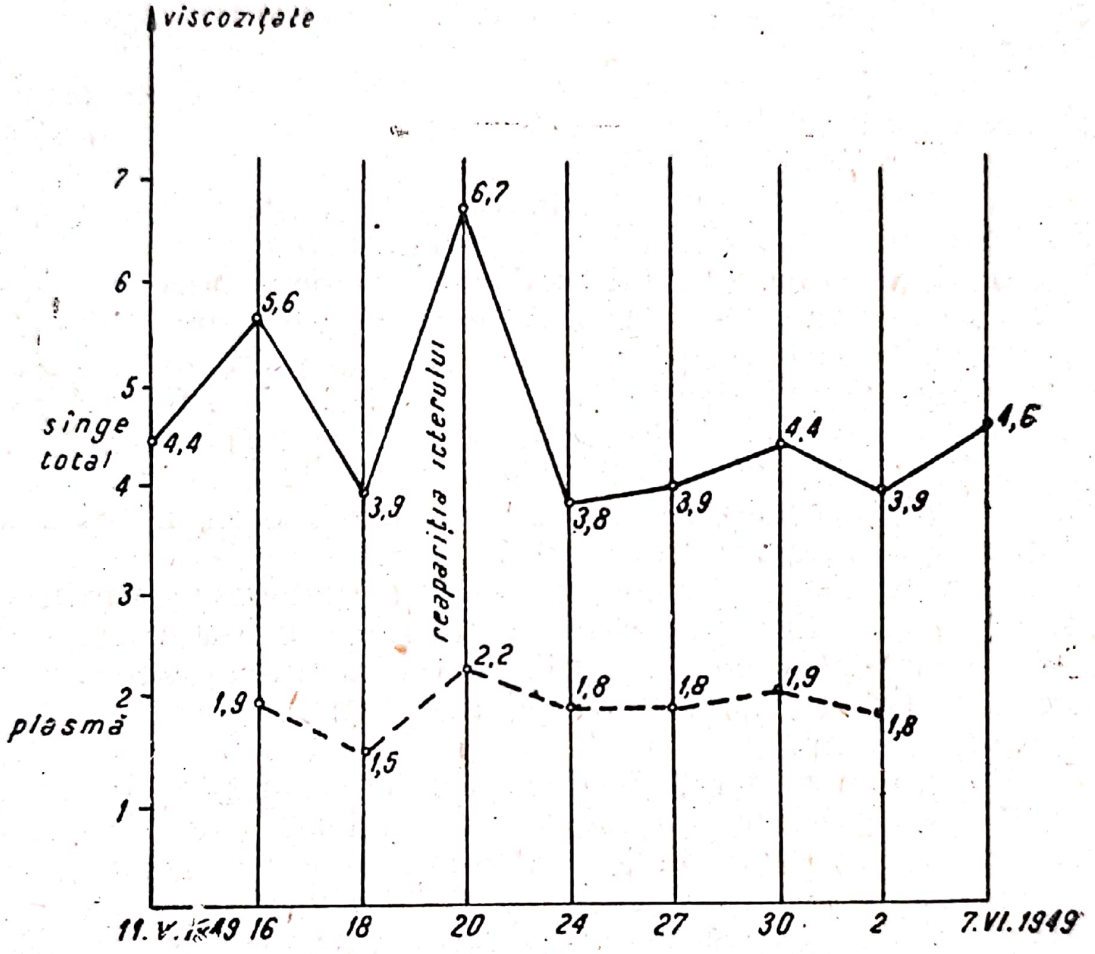


Fig. 56. — Viscozitatea sîngelui total şi viscozitatea plasmei în hepatita epidemică.

Aceste date ne arată că, într-un icter, vindecarea clinică nu corespunde exact vindecării umorale.

2. Vîscozitatea sîngelui total este mult crescută în prima perioadă şi scade apoi în ultimele două perioade ale icterului.

Din figura 56 se constată că între vîscozitatea sîngelui total şi vîscozitatea plasmei nu există un paralelism perfect. În convalescenţă, plasma prezintă o vîscozitate mult scăzută faţă de cea a sîngelui total. Această observaţie ne-a îndemnat să studiem, pe un număr mai mare de ictere epidemice, atît vîscozitatea sîngelui total, cît şi pe cea a plasmei (27).

Scanned with OKEN Scanner

Din figura 56 se observă că, în perioada preicterică şi în cea de stare, vîscozitatea sîngelui total, ca şi a plasmei, este crescută. În perioada de pregătire a convalescenţei şi în cea de convalescenţă, curba vîscozităţii sîngelui total se ridică, depărtîndu-se de cea a vîscozităţii plasmatice. Numai tîrziu, după vindecarea clinică, vîscozitatea sîngelui total scade, apropiindu-se din nou de cea a plasmei, care a rămas tot timpul scăzută.

Din datele noastre am putut stabili că, la adultul normal, între vîscozitatea sîngelui total şi cea a plasmei se menţine un raport constant de 2/1.

În icterele epidemice, raportul este păstrat la început, însă mai tîrziu valorile vîscozităţii plasmatice rămîn scăzute faţă de vîscozitatea sîngelui total, încît raportul este mai mare ca 2/1 sau chiar ca 3/1. Acest fapt s-ar datora unei tulburări osmotice-plasmatice, care şi ea la rîndul ei are drept cauză lipsa proteinelor plasmatice, şi anume a serinelor. Cifrele mari ale raportului dintre cele două vîscozităţi, sanguină şi plasmatică, pe care l-am putea numi indice de vîscozitate, corespund perioadei de hiperpermeabilizare capilară, adică fazei în care se produce „albuminurie în ţesuturi".

În perioada de vindecare clinică, indicele vîscozităţii, adică raportul dintre vîscozitatea sanguină şi cea plasmatică, scade şi revine la normal, prin faptul că numai vîscozitatea sîngelui total scade, în timp ce vîscozitatea plasmei a rămas constant scăzută.

Noi am considerat acest raport vîscozimetric drept un test de permeabilitate capilară şi l-am folosit adesea în cercetarea ei. Cu acest test am cercetat permeabilitatea de mai multe ori în cursul evoluţiei unei hepatite epidemice şi am găsit curbe asemănătoare celei din figura 57. Se observă din aceste date, cum hiperpermeabilizarea capilară este accentuată îndeosebi în convalescenţa hepatitei epidemice, aşa cum arată şi proba Landis.

Datele vîscozimetrice obţinute, mai ales în perioadele de convalescenţă şi de vindecare clinică, arată că tulburările în constituţia plasmei se menţin pînă tîrziu după convalescenţă.

Dacă tratamentul dietetic nu ţine seama de aceste tulburări în echilibrul proteic al plasmei, se deschid perspectivele unor tulburări hepatice şi de echilibru hidric şi mai mari. Este probabil că prelungirea perturbărilor arătate poate să creeze condiţii favorabile apariţiei hepatitei cronice cu sindrom

Scanned with OKEN Scanner

hidropic sau cu icter hemolitic cîştigat. Vom reveni ceva mai departe asupra acestei posibilităţi.

Trebuie să reţinem că un bolnav de hepatită epidemică poate fi socotit vindecat numai în momentul în care V.S.E., hematocritul, vîscozitatea plasmei şi permeabilitatea capilară

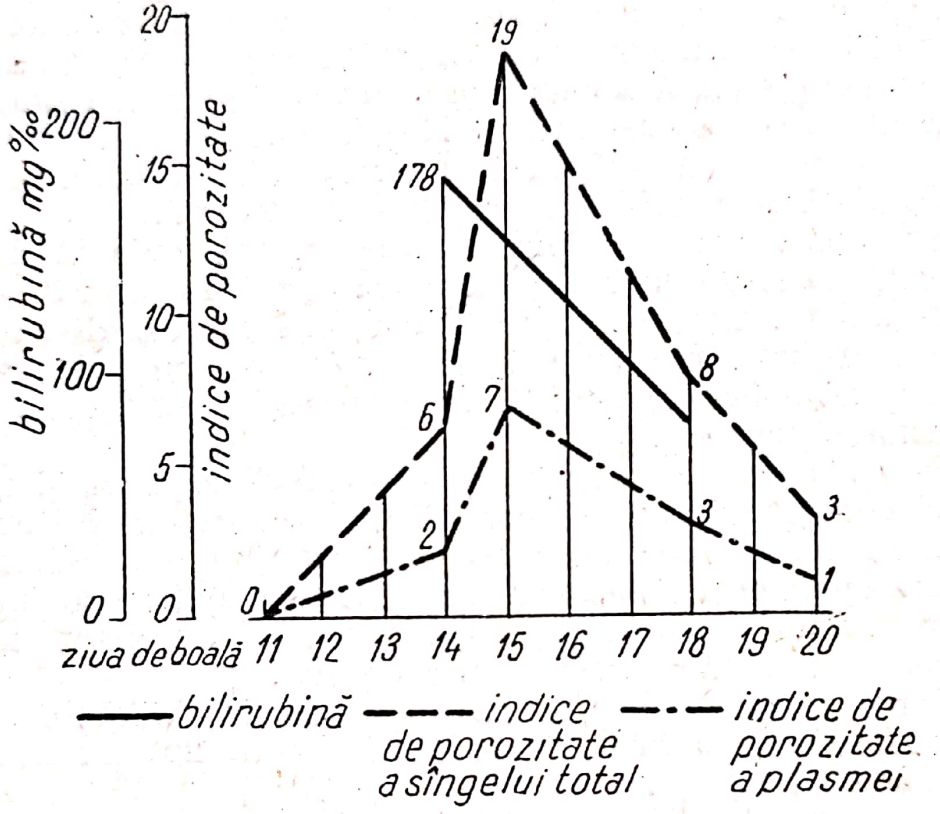


Fig. 57. — Permeabilitatea capilară în evoluţia hepatitei epidemice cercetată cu ajutorul probei viscozimetrice.

prezintă valori normale. Evoluţia în timp a acestor indici biologici este paralelă cu cifrele cantitative ale diurezei.

În primele două perioade, diureza este scăzută, pentru ca apoi, în convalescenţă, să crească.

b) **Modificările interstiţiale.** Perturbările mari, pe care le-am constatat în sectorul vascular, produc modificări în repartiţia lichidiană a organismului, modificări pe care le-am cercetat în Clinica medicală a spitalului „I. C. Frimu" (26) la bolnavi cu hepatită epidemică şi pe care le confirmă cercetările lui Goldman.

LICHIDUL EXTRACELULAR ÎN HEPATITA EPIDEMICĂ

Sub numele de sindrom „ictero-edematos" sau „ictero-hidropic" sau „ictero-ascitic" s-au descris o serie de fapte clinice care traduc o reținere de apă tisulară sau cavitară, în evoluția icterului epidemic.

Reținerea cantitativă de apă este puțin cunoscută și ea ar putea chiar să pară paradoxală, dacă ținem seama de datele expuse mai sus, prin care arătăm că, în prima perioadă a icterului se înregistrează hemoconcentrare și vîscozitate sanguină crescută. Se știe totuși că icterul epidemic intră în convalescență printr-o veritabilă criză urinară. Criza urinară n-ar fi posibilă dacă țesuturile nu ar fi bogate în apă.

Studiile clasice subliniază caracterul hidropic (Alekseev, Borciuski) al icterului hepato-celular : resorbția bulei de edem este întîrziată. Tareev (34, 35) consideră edemul discret din icter drept un semn extrem de prețios pentru evidențierea insuficienței hepatice, punîndu-l mai presus decît toate testele funcționale hepatice.

Datele clinice, alterarea permeabilității capilare și modificările concentrației și vîscozității sanguine ne-au determinat să facem un studiu cantitativ al lichidului extracelular în hepatita epidemică, folosind tehnica cu tiocianat de sodiu (30), în care volumul lichidului extracelular este exprimat în litri și în procente față de greutatea corporală.

Cercetările noastre au fost făcute pe 33 de ictere epidemice. Hepatitele scleroase cronice (Markoff, 22) nu intră în cadrul acestui capitol.

Din tabelul VII se observă că hepatitele epidemice se însoțesc de reținere hidrică. Între volumul lichidului extracelular și gravitatea clinică a afecțiunii există un paralelism perfect.

În formele ușoare de hepatită epidemică, valorile variază cu puțin deasupra limitei superioare a normalului, și anume între 25 și 28% din greutatea corporală.

În icterele severe, reținerea hidrică variază între 28 și 33%. În unele cazuri — după cum arătăm la rubrica „observații" din tabelul VII — se observă discrete edeme maleolare indolore și moi. Am căutat să evaluăm printr-un calcul simplu plusul de apă reținută în organismul bolnav. Am găsit, în cazurile cu edeme incipiente, cifre care variau între 5 și 7 l. În două cazuri cu ascită incipientă, surplusul de lichid extracelular a fost respectiv de 12 și 15 litri.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VII

Numele	Greutatea corpului în kg	Lichidul extracelular total în l	Volumul lichidului extracelular exprimat în % din greutatea corpului	Bilirubinemia în mg la 1 000			Observaţii
				totală	cu reacţie directă	cu reacţie indirectă	
1	2	3	4	5	6	7	8
Munct. C.	61,500	26,03	42,3 %	254,8	171,8	83,6	Edeme şi ascită hepato-splenomegalie.
	61,300	21,09	28,59 %	64,4	45,4	19,0	Idem
Tob. F.	53,000	20,60	38,8 %	150,8	114,8	36,0	Edeme
Tim. V.	44,000	14,02	31,8 %	134,8	85,2	49,6	
Gut. M.	52,000	15,62	30,0 %	179,8	121,2	58,6	
Zgu. T.	57,500	17,12	29,8 %	232,2	126,6	115,6	
Ghiu. I.	48,500	15,74	32,5 %	62,8	32,0	30,8	
But. V.	55,500	17,65	31,8 %	124,0	100,8	23,8	
	53,500	16,49	30,3 %	30,4	50,8	29,6	
Neo. D.	40,600	10,65	26,2 %	71,2	51,6	19,6	
Gh. M.	49,000	12,25	25,0 %	69,8	40,4	29,4	
Fl. I.	56,000	22,61	40,3 %	212,8	133,4	79,4	Edeme şi ascită
Var. S.	36,000	12,12	33,6 %	226,8	130,0	66,8	
Is. Hr.	58,500	14,94	25,5 %	104,7	79,6	25,1	
Sib. St.	49,000	14,12	28,8 %	88,3	51,5	36,8	
Grig. M.	45,000	12,07	26,7 %	176,0	—	—	
Neg. I.	68,500	24,2	35,3 %	82,4	45,2	36,2	Edeme discrete
Cost. V.	51,000	17,1	33,5 %	92,0	34,4	57,6	
Dog. M.	47,000	13,9	29,5 %	148,0	93,2	54,8	
M. Nic.	67,000	21,00	32,3 %	99,6	61,0	38,6	
Fl. Ştef.	52,000	18,5	35,6 %	93,0	47,0	46,0	
Pet. I.	59,000	21,25	39,6 %	264,0	139,0	128,0	Edeme
Dum. M.	52,500	24,7	46,3 %	12,9	6,22	—	,,
Const. V.	48,200	19,10	39,0 %	132,4	61,6	70,8	
Pg. Sab.	55,800	21,10	37,6 %	121,0	80,0	41,0	
Ion Ni.	57,800	18,70	32,3 %	45,0	—	—	
Teod. E.	52,000	16,00	30,07 %	279,0	167,0	112,0	
Dum. D.	60,100	19,60	32,5 %	207,0	139,0	68,0	
Vas. Fl.	41,000	16,5	40,0 %	285,6	132,0	153,6	
Voic. I.	50,000	16,8	33,2 %	189,0	112,0	77,0	
Olt. N.	47,000	18,7	39,8 %	184,0	132,0	52,0	
Blg. El.	48,000	19,7	41,0 %	80,0	—	—	
Ban. Il.	50,000	17,5	35,0 %				Icter fără icter. Probele hepatice +
T. Al.	51,000	18,8	36,8 %				Icter lung; dozarea s-a făcut a 40-a zi.
H. M.	51,000	17,1	33,5 %				Icter angiocolitic.

În icterele grave şi comele hepatice găsim valori crescute, pentru spaţiul de rodan, între 35 şi 42%. În aceste cazuri a intervenit însă permeabilitatea celulară alterată şi a permis unei părţi din tiocianatul de sodiu să intre în celulă, încît volumul lichidului extracelular este crescut prin faptul că măsurăm şi o parte din apa intracelulară.

Toate datele noastre confirmă, chiar în cazurile lipsite de edem vizibil clinic, existenţa unui grad de infiltraţie apoasă extracelulară.

Pentru a verifica existenţa edemului splanhnic am studiat densitatea biliară şi am constatat că, în hepatitele epidemice, densitatea bilei veziculare, care uneori nu poate fi diferenţiată prin densimetrie de bila hepato-coledociană, este scăzută. În măsura în care icterul evoluează spre vindecare, densitatea bilei veziculare creşte, revenind către valorile normale.

Studiind secreţia gastrică în hepatite, am găsit mai totdeauna o aciditate gastrică scăzută, pe care am socotit-o ca un efect al aceluiaşi edem tisular generalizat, însă sub limita vizibilităţii clinice. Valorile scăzute ale acidităţii gastrice libere impun o anumită conduită pentru terapeutica proteică aplicată pe cale naturală. Din lipsa acidităţii gastrice, precum şi din cauza hiposecreţiei de pepsină, cea mai mare parte a proteinelor ingerate va fi eliminată cu toate că ingestia creează aspectul unei balanţe proteice care în aparenţă este pozitivă. Astfel, la lipsa proteică a hepatitei epidemice, rezultată din deficitul în sinteza serinelor şi din plasmexodie, se mai adaugă şi o resorbţie foarte slabă proteică intestinală. Toţi aceşti factori explică deficitul proteic la bolnavii hepatici şi în legătură cu aceasta, excesul lichidian al organismului.

Inflaţia lichidiană din hepatita epidemică este rezultatul dezechilibrului osmotic al plasmei, al hipoproteinemiei şi al acidozei. Niciodată starea hidropică a vreunuia dintre bolnavii noştri nu a avut drept cauză o complicaţie renală.

N-am constatat nici un raport între reţinerea de pigment şi volumul lichidian extracelular. Într-un caz de icter mecanic, spaţiul de rodan a rămas în limite normale, cu toată creşterea impresionantă a bilirubinei sanguine.

În unele din cazurile noastre de icter epidemic, am studiat volumul lichidului extracelular în timpul evoluţiei bolii şi am constatat că, deşi se înregistrează deseori o scădere în timpul convalescenţei, totuşi el nu devine normal decît mult mai tîrziu, după remisiunea semnelor clinice. Mai mult decît atît, constantele sanguine arată, în cursul evoluţiei unei hepatite

Scanned with OKEN Scanner

epidemice, valori diferite în funcție de perioada în care se găsește icterul ; în schimb, spațiul de rodan a fost găsit totdeauna mărit, indiferent de perioada în care se afla icterul. Numai icterele mecanice prezintă valori normale pentru lichidul extracelular.

Rezultatele acestea arată că în perioada de început sau de stare, adică atunci cînd testele de permeabilitate capilară (Landis, vîscozitate etc.) indică o permeabilitate normală sau scăzută, există în realitate o hiperpermeabilitate capilară, căci altfel nu s-ar explica creșterea lichidului extracelular în această fază de boală. Prin aceasta, proba de măsurare a lichidului extracelular cu tiocianat de sodiu devine o probă de permeabilitate capilară, așa cum de altfel este considerată și de Roller și Ellegast (32, 9). Este singura probă care arată cifre constant mărite de la începutul bolii pînă tîrziu, cînd s-a instalat vindecarea anatomo-clinică.

Aspectul curbei de permeabilitate capilară obținut în cursul evoluției unei hepatite epidemice este deci mărturia unui joc lichidian mai bogat într-un sens sau în altul, a unei rețineri excesive interstițiale în perioada de stare cu o scădere a lichidului intravascular cu semne de hemoconcentrare, pentru ca apoi, în convalescență, să aibă loc o invadare lichidiană a sîngelui (hemodiluție).

Numai circulația hidrică suferă modificări de la o perioadă la alta a bolii, în vreme ce permeabilitatea capilară este tot timpul crescută.

Aceste date sînt identice cu cele întîlnite în insuficiența cardiacă sau în nefrita hidropică, în convalescența cărora spațiul de rodan rămîne mult timp deasupra limitei superioare a normalului.

Vindecarea clinică a unui icter nu corespunde deci cu dispariția tulburărilor tisulare și vasculare. Numai într-un singur caz am obținut valori normale de lichid extracelular în momentul în care bolnavul părăsea clinica ; era însă un bolnav care fusese spitalizat timp de 2 luni.

Din această expunere rezultă că volumul lichidului extracelular în hepatita epidemică este mărit prin acțiunea ei hidropigenă fără intervenția altor factori supraadăugați. O tendință la hidropizie se manifestă chiar și în cazurile care nu prezintă decît un ușor grad de hepatită. Într-un caz de hepatită discretă, incipientă, lichidul extracelular a fost găsit crescut.

În mai multe cazuri de boală a lui Basedow am găsit lichidul extracelular crescut, fapt pe care l-am considerat ca fiind un semn de hepatită tireotoxică.

Scanned with OKEN Scanner

Paralel cu aceste date, obținute cu tiocianatul de sodiu ca și cu probele de permeabilitate capilară, am încercat să măsurăm hiperpermeabilitatea capilară a hepatitelor epidemice cu ajutorul roșului de Congo.

Am obținut totdeauna o fixare marcată a colorantului vital, fixare ce se apropie uneori de valorile din amiloidoze. Astfel, într-unul din cazuri, colorantul a dispărut complet din circulație numai după 4′ de la injectare, fapt ce a trădat o permeabilitate capilară crescută. A doua zi, bolnavul luase o culoare galbenă-roșcată.

Restul bolnavilor au fixat roșul de Congo în cantități diferite, variind între 42,3 și 62,4%, cifrele obținute fiind deopotrivă de mari, indiferent de perioada evolutivă în care se afla icterul respectiv.

Și această probă dovedește că hepatitele epidemice se însoțesc de hiperpermeabilizare capilară indiferent de momentul lor evolutiv.

PERMEABILITATEA CAPILARĂ ÎN HEPATITELE CRONICE

Între hepatita epidemică și ciroză există o formă intermediară, cunoscută astăzi sub numele de hepatită cronică. Nu vom insista asupra caracterelor anatomice ale hepatitei cronice, căreia Fodor (15) și Köppich (19) au căutat să-i definească entitatea clinică. În ultima vreme, hepatitele cronice s-au înmulțit considerabil. Frecvența lor urmează paralel incidența ridicată a hepatitei epidemice (21). Se poate afirma că hepatitele cronice sînt, în general, sechele ale hepatitelor acute. Factorii etio-patogenici multipli care intervin în realizarea acestei entități anatomo-clinice sînt cunoscuți. Clinica hepatitelor cronice este destul de săracă, caracterizîndu-se prin tulburările dispeptice care formează „mica insuficiență hepatică”, senzația de tensiune în hipocondrul drept, astenie, amețeli, valuri de căldură. Ficatul este mare, de consistență tare, splina mărită și dură, subicter, uneori ictere repetate, alteori ictere cu caracter hemolitic.

Același tablou clinic caracterizează hepatitele cronice, în stadii evolutive diferite. Medicul lipsit de posibilitatea unui examen biopsic nu poate afirma nimic despre momentul evolutiv în care se află un bolnav sau altul. Toți îmbracă un tablou clinic uniform, iar probele zise hepatice sînt intens pozitive.

Scanned with OKEN Scanner

Clinicianul care are de îngrijit un bolnav de hepatită cronică își pune mereu întrebarea în ce stadiu evolutiv se află hepatita respectivă, precum și ce distanță mai este pînă la ciroză sau poate pînă la atrofia galbenă subacută. Aceste fapte ne-au determinat să căutăm un mijloc prin care să putem stabili, atît evolutivitatea procesului hepatic, cît și atitudinea terapeutică de urmat.

Am arătat, în capitolele anterioare, că hepatita epidemică este însoțită de leziuni pe întinderea tuturor capilarelor, leziuni care se accentuează în convalescență și se prelungesc în timp.

Descrierea, în ultima vreme, a unei noi forme de hepatită epidemică, hepatita sclerogenă (28) cu trecere frecventă în forma de hepatită cronică, ne-a făcut să ne întrebăm dacă în realitate nu este vorba de o formă în care leziunea capilară ar fi mai accentuată, iar disproteinemia și carența proteică mai pronunțate.

Fără a nega existența noului tip de virus, socotim totuși că poate pe primul plan al transformării scleroase a hepatitei epidemice, stă o leziune vasculară mai pronunțată. De aceea, ne-am propus să studiem permeabilitatea capilară în diferitele forme de hepatite cronice și ciroze decompensate pe care le-am îngrijit în Spitalul „I. C. Frimu".

Tehnica folosită a fost a lui Landis, pe care am folosit-o și în studiul hepatitei epidemice.

Am aplicat această tehnică pe 21 de bolnavi, dintre care 5 cu ciroză cu ascită, iar 6 cu hepatite scleroase care manifestau discrete tulburări dispeptice, astenie pronunțată, aveau ficatul dur, nedureros și splina mai mare. Luesul nu a fost totdeauna prezent. În toate cazurile, urobilinuria era crescută, iar probele de disprotidemie erau de cele mai deseori pozitive. Un oarecare grad de insuficiență hepatică era de netăgăduit în toate cazurile. Manifestare clinică deosebită au prezentat doar cele cinci ciroze cu ascită.

Studiul permeabilității capilare pe cei 21 de bolnavi ne-a dus la o serie de constatări, care se găsesc consemnate în tabelul VIII.

Se observă cum, prin această cercetare a permeabilității capilare în hepatita cronică, ajungem să stabilim patru grupe de bolnavi :

A. O primă grupă de șapte bolnavi care au suferit de ictere și carențe sau de ictere angiocolitice.

Clinic nu găsim nimic în afară de un ficat dur și mărit, de splenomegalie și de sindrom dispeptic. La bolnavii trei și

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VIII

Nr. crt.	Nume	Filtrat capilar la % ml sînge circulant	Proteinie în filtrat la % ml	Observaţii
		A. Hepatită scleroasă neevolutivă		
1	G. O.	0	0	Angiocolită, colibaciloză.
2	M. I.	0	0	Hepatită epidemică.
3	I. V.	0	0	Icter epidemic, lues; biopsie: proces fibros.
4	I. V.	0	0	Carenţe îndelungate.
5	B. P.	0	0	Icter epidemic, carenţe.
6	B. E.	2	0	Trei ictere; subicteric, subfebril.
7	N. I.	2,40	0	Icter epidemic, biopsie: proces fibros.
		B. Hepatită scleroasă, tulburări ale echilibrului osmotic al plasmei		
1	G. A.	5,71	0	Icter lung, lues, edeme, ascită.
2	W. C.	9,10	0	Icter lung cu caracter hemolitic, edeme, ascită.
3	D. N.	7	0	Icter în antecedente, subicter, carenţe, edeme la membrele inferioare.
4	C. N.	9,21	0	Tuberculoză pulmonară evolutivă, edeme.
5	A. C.	5	0	Insuficienţă cardiacă veche, edeme la membrele inferioare.
6	C. N.	13	0	Insuficienţă cardiacă cronică, edeme.
		C. Hepatite cronice (scleroase) în curs de decompensare		
1	M. V.	13	3,23	Ictere, malarie, carenţe. Se decompensează în 2 săptămîni.
2	T. N.	9,60	1,05	Carenţe îndelungate, icter lung, se decompensează în 2 luni.
3	N. I.	14	1,11	Lues, ictere, carenţe, se decompensează.
		D. Ciroze decompensate		
1	L. I.	10	1	Ictere, carenţe, ascită. Moarte după 6 luni.
2	P. N.	6,46	4,4	Decompensare ireversibilă.
3	R. S.	13,23	4,7	Decompensare ireversibilă, exitus în 3 luni.
4	F. M.	16,30	8,06	Decompensare ireversibilă, exitus în 2 luni.
5	M. I.	10	1	Decompensare ireversibilă, moare în 6 luni.

Scanned with OKEN Scanner

şapte am decelat, prin biopsie hepatică, un proces fibros avansat, fără focare de steatoză. La o parte din aceşti bolnavi, probele de disproteinemie erau pozitive, la ceilalţi erau negative, însă toţi prezentau urobilinurie crescută.

În acest lot, filtratul capilar şi trecerea de proteine prin peretele capilar sînt zero, deci permeabilitatea capilarelor este normală. Toţi bolnavii din acest grup au o hepatită cronică, formă vindecată, neevolutivă. Ei se plîng de tulburări dispeptice şi prezintă semne de insuficienţă a diverselor funcţii hepatice, însă acestea nu sînt decît rezultatul unei amputări funcţionale hepatice, prin vindecarea hepatitei acute vechi. Boala este rezultatul infirmităţii hepatice, invaliditate creată prin vindecarea unui proces vechi. În aceste cazuri, probele hepatice pot fi pozitive, dar ele nu pot indica dacă boala este în evoluţie sau este stabilizată. Tratamentul nu va ţinti deci vindecarea procesului, deoarece boala însăşi rezultă tocmai din vindecare, ci va căuta numai să corecteze deficienţele funcţionale hepatice şi aceasta pe toată viaţa. După cum gheata ortopedică lungeşte un picior mai scurt, tot astfel tratamentul hepatic, în acest caz, va fi un tratament de substituţie funcţională. Urmăriţi periodic, bolnavii din acest grup nu au prezentat nici un semn de agravare.

Numai un nou proces supraadăugat va putea reactiva leziunea hepatică şi transforma astfel o leziune vindecată într-una evolutivă.

B. A doua grupă de bolnavi prezintă aceleaşi caractere clinice ca şi prima, cu singura deosebire că primii trei au icter prelungit în timp, cu predominanţa bilirubinei indirecte. Toţi au probele de disproteinemie intens pozitive. Ultimii doi bolnavi sînt cardiaci vechi, decompensaţi cu ciroză cardiacă.

Toţi aceşti bolnavi au prezentat edeme la membrele inferioare. La ultimii doi, cardiaci, edemele aveau însă un caracter carenţial.

Se remarcă o creştere a lichidului filtrat, însă fără trecere de proteine în interstiţiu, atît la cele două hepatite cronice cardiace, cît şi la restul bolnavilor. Socotim că acesta este efectul unei tulburări manifeste în dinamica hidrică şi deci în presiunea osmotică a plasmei.

Cantitatea mare de filtrat capilar nu este, după noi, efectul unei leziuni a capilarelor, ci al unei tulburări în echilibrul osmotic al plasmei. Ca rezultat al acestei disproteinemii, în care este în deficienţă serinemia, pe toată întinderea capilarelor se fac treceri de lichide spre interstiţiu. Este posibil ca din acest dezechilibru osmotic plasmatic să ia naştere o coloraţie

Scanned with OKEN Scanner

subicterică realizînd icterele cronice de tip hemolitic sau icterele cu sindrom hidropic.

Tratamentul hiperproteic şi transfuziile de plasmă au ameliorat în parte tabloul în primele trei cazuri, iar probele de disproteinemie au scăzut în intensitate.

Considerăm că aceste cazuri erau evolutive, o primă fază în evoluția unei hepatite cronice fiind realizarea unei tulburări osmotice plasmatice, care atrage după sine o schimbare în echilibrul hidric al organismului şi deci o transsudare mare interstițială. În acest caz, după cum ne-a fost dat să observăm, tratamentul care va căuta să corecteze dezechilibrul hidric, să normalizeze presiunea osmotică a plasmei şi să aducă această grupă la aspectul primului lot, adică la o etapă stabilizată şi neevolutivă va fi cel mai indicat.

Forma de hepatită cronică din acest lot cuprinde toate hepatitele scleroase reziduale după hepatita epidemică, adică toate formele în care tratamentul trebuie întîi să frîneze procesul parenchimatos şi abia după aceasta să-l aducă la o formă de vindecare. În aceste cazuri, deci, intervenția medicală trebuie să țintească într-un prim timp readucerea afecțiunii la o formă cicatrizată, cît mai aproape de normal, iar ulterior, cînd hepatita cronică cu tulburare osmotică plasmatică s-a transformat într-una vindecată, neevolutivă (adică într-o formă din cele cuprinse în primul lot), tratamentul trebuie să urmărească corectarea lipsurilor funcționale.

Prognoza hepatitelor din acest lot este bună, atît timp cît li se aplică un tratament sever şi nu trec în stadiul care urmează, adică în grupa a treia *(C)* a cercetării noastre.

C. Această grupă cuprinde trei bolnavi, pe care i-am urmărit în clinică, prezentînd aceleaşi tulburări digestive, aceleaşi probe hepatice pozitive şi aceeaşi consistență dură a ficatului. Permeabilitatea capilară a arătat cifre mari pentru filtratul capilar. Pierderea de lichide în interstițiu se însoțește de trecere proteică netă. În acest caz, permeabilitatea tuturor capilarelor este profund compromisă; nu este vorba numai de o tulburare în echilibrul hidric al organismului sau al presiunii osmotice a plasmei, ci de o leziune vasculară generală. Din punct de vedere vascular, în acest grup intră bolnavi care prezintă o etapă evolutivă mai avansată decît în grupa a doua (B). Mersul clinic al acestor cazuri a confirmat rezultatul probei Landis. Urmăriți în timp, după un interval de 3 săptămîni pînă la 3 luni, bolnavii s-au decompensat, doi murind la scurt interval. Tratamentul intens, aplicat ca şi în cele-

Scanned with OKEN Scanner

lalte cazuri, nu a reuşit să schimbe mersul inexorabil al afecţiunii.

D. În această ultimă grupă se situează cinci bolnavi cu ciroze decompensate, la care permeabilitatea capilară este foarte crescută, permiţînd o exsudare interstiţială marcată. Cifrele mari ale filtratului capilar şi ale pierderii proteice depăşesc cifrele grupei anterioare. În aceste cazuri, ca şi în cele din grupa premergătoare, probele hepatice sînt intens pozitive. Diferenţa dintre grupa a treia şi a patra o face ascita, precum şi valorile mari ale filtratului capilar şi ale pierderii proteice din ultima grupă. Urmăriţi în timp, toţi bolnavii din acest lot au murit în interval de 2—6 luni, moartea fiind cu atît mai apropiată, cu cît cifrele filtratului capilar şi ale pierderii proteice prin filtrat au fost mai mari. Acestea sînt cazurile la care hiperaldosteronemia şi excesul de hormoni antidiuretici hipofizari măresc componenţa hidropică. Prin urina lor se elimină o cantitate mică de 17-cetosteroizi şi 17-hidroxicorticosteroizi (2, 3, 18, 20).

PRESIUNEA OSMOTICĂ A SÎNGELUI ÎN HEPATITELE CRONICE SCLEROASE ŞI ÎN CIROZELE CU ASCITĂ

În capitolul anterior am arătat că în evoluţia progresivă a unei hepatite cronice spre ciroza decompensată, doi factori sînt hotărîtori, şi anume: dezechilibrul osmotic al sîngelui şi procesul de interesare capilară generală.

Importanţa participării capilare în evoluţia spre ciroză a unei hepatite scleroase a fost expusă mai sus. Cu această ocazie, am mai arătat că există o diferenţă de timp între instalarea dezechilibrului osmotic al sîngelui şi instalarea hiperpermeabilizării capilare. Dezechilibrul hidric prin hiposerinemie se instalează primul; el dă naştere unui edem interstiţial subclinic, care, după cîtăva vreme măreşte permeabilitatea capilară.

Am verificat presiunea osmotică a sîngelui, atît în hepatitele cronice, cît şi în cirozele decompensate şi am obţinut rezultatele consemnate în tabelul IX.

Am făcut dozările în sînge total heparinat, întrucît am observat că nu este nici o diferenţă între punctul crioscopic al plasmei şi cel al sîngelui total.

Aspectul clinic al bolnavilor studiaţi s-a suprapus rezultatelor obţinute la măsurarea punctului crioscopic sanguin.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IX

Nr. crt.	Numele	Punctul crioscopic al sîngelui	Presiunea osmotică a sîngelui în mOsM/l	Observaţii
1	N. M.	—0,63°	340 mOsM/l	La două luni după hepatita epidemică şi sarcină.
2	I. El.	—0,60°	324 mOsM/l	Hepatita cronică cu evoluţie ondulantă (6 puseuri icterice în perioada anictерică).
3	A. Ec.	—0,60°	324 mOsM/l	Ciroză cardiacă la o bolnavă cu boală mitrală.
4	M. A.	—0,57°	307 mOsM/l	Hepatită cronică în evoluţie.
5	Fr. A.	—0,56°	302 mOsM/l	Hepatită cronică scleroasă neevolutivă.
6	G. O.	—0,54°	291 mOsM/l	Hepatită cronică bilaterală.
7	Em. E.	—0,54°	291 mOsM/l	Hepatită cronică scleroasă cu participare vasculară.
8	G. Cl.	—0,47°	253 mOsM/l	Ciroză cu ascită ; prima decompensare.
9	Vl. Gh.	—0,38°	175 mOsM/l	Ciroză cu ascită ; a doua decompensare.

Astfel, am constatat că presiunea osmotică a sîngelui bolnavilor cu hepatită cronică scleroasă rămîne constant normală, dacă procesul hepatic nu este evolutiv.

Dacă hepatita respectivă este în evoluţie, presiunea osmotică prezintă un mers ondulant : întîi creşte, apoi scade progresiv. Dacă ţinem seamă că presiunea osmotică normală a plasmei este de 302 mOsM, observăm că în tabelul nostru sînt bolnavi care prezintă valori osmotice mai mari sau mai mici decît cele normale.

Tabelul nostru ar putea fi împărţit în patru grupe de bolnavi : I) cu presiune osmotică mare, II) cu presiune osmotică normală, III) cu hipotensiune osmotică şi IV) cu hipotensiune osmotică accentuată.

În prima grupă în care intră cei patru bolnavi cu valori osmotice mari, se află : o bolnavă la două luni după hepatita epidemică, o altă bolnavă cu hepatita cronică cu evoluţie ondulant ictерică (momentul în care s-a făcut dozarea fiind într-o perioadă anictерică), o bolnavă cu hepatită cronică în evoluţie şi o ciroză cardiacă survenită la o bolnavă mitrală.

Considerăm hipertensiunea osmotică a plasmei din aceste cazuri ca fiind faza iniţială a unui proces evolutiv hepatic.

În grupa a II-a se află o singură bolnavă, a cărei presiune osmotică este de 302 mOsM. Toate datele clinice, în afară de ficatul mai dur, nu arată nici un semn de evoluţie.

Scanned with OKEN Scanner

În grupa a III-a se află două bolnave (nr. 6 şi nr. 7) cu hepatită cronică în evoluţie, cu semne nete de insuficienţă hepatică, cu probele hepatice intens pozitive şi cu participare vasculară netă.

Se remarcă la aceste bolnave o presiune osmotică sanguină scăzută. Socotim această grupă ca fiind apropiată de decompensare.

În grupa a IV-a sînt două bolnave (nr. 8 şi nr. 9) cu ciroze decompensate. Cea dintîi (nr. 8) este la prima decompensare, iar cea de-a doua (nr.9) este la a doua decompensare; ea se află de trei luni în spital şi toate încercările de tratament au eşuat; i s-au administrat deseori diuretice mercuriale.

La aceste două bolnave se remarcă o puternică hipotensiune osmotică sanguină, deosebit de accentuată la bolnava în a doua decompensare.

Se observă că bolnavii din grupele III şi IV prezintă cifre osmotice din ce în ce mai mici, cele mai scăzute fiind ale cirozei decompensate pentru a doua oară şi la care tratamentul nu a reuşit să înlăture sindromul lichidian.

Bolnava G. Ch. (nr.8), cu ciroză la prima decompensare, prezintă valoarea osmotică a sîngelui mai mare decît cea cu ciroză ireversibilă (nr.9) şi mai mică decît a bolnavilor de la nr.6 şi 7, care au hepatite cronice în pragul decompensării.

Scăderea presiunii osmotice sanguine este progresivă, cele mai mici valori fiind înregistrate în ciroza decompensată ireversibilă care evoluează încet spre atrofia galbenă subacută.

Fiecare nouă scădere a presiunii osmotice sanguine reprezintă un pas înainte în evoluţia spre ciroză a hepatitei cronice; o scădere bruscă a presiunii osmotice survine numai la hepatita scleroasă care se decompensează.

RAPORTUL DINTRE PRESIUNEA OSMOTICĂ A SÎNGELUI ŞI PERMEABILITATEA CAPILARĂ GENERALĂ LA BOLNAVII HEPATICI

Cele două capitole anterioare au arătat importanţa presiunii osmotice sanguine şi a permeabilităţii capilare în hepatitele cronice.

Leziunea iniţială se produce pe celula nobilă hepatică. Insuficienţa funcţională a celulei hepatice produce mai întîi o scădere a serinemiei însoţită imediat de un dezechilibru

osmotic plasmatic, în urma căruia are loc o trecere mai bogată de lichid în interstiții, trecere favorizată de excesul de A.D.H. și de aldosteron (6, 7, 8, 37, 38, 39). Edemul interstițial, îngreunînd schimburile celulare, mărește permeabilitatea capilară.

Hiperpermeabilitatea capilară accentuează hiposerinemia, mărește edemul interstițial și crește dezechilibrul osmotic plas-

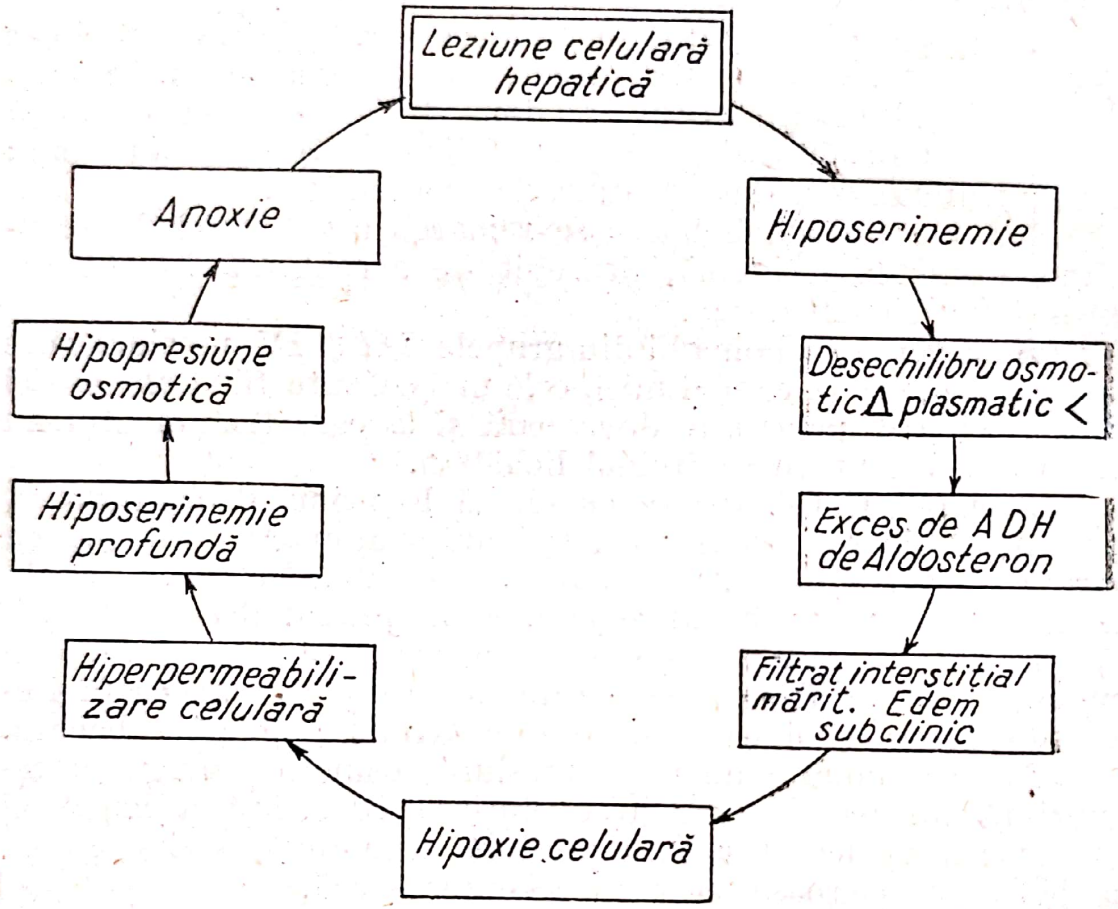


Fig. 58. — **Înlănțuirea factorilor patogeni ai edemului și anoxiei hepatice.**

matic. Participarea capilară survine în evoluția unui proces hepatic ceva mai tîrziu, mult mai aproape de ciroza decompensată decît dezechilibrul osmotic inițial. Suprapunerea elementului vascular pe fondul dezechilibrului sanguin constituie un moment evolutiv în care hipoxia celulară este avansată, iar terapeutica poate întîmpina uneori multă rezistență în sfărîmarea cercului vicios patogenic care s-a instalat.

Aceste verigi patogenice care se întrepătrund și se completează unele pe altele pot fi schematizate după figura 58. Apariția fiecărei verigi patogenice noi reprezintă instalarea unei faze evolutive mai avansate în decompensarea ciroticului.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultatele obținute de noi, cît și concepția că cirozele sînt boli cu un răsunet foarte larg asupra întregului organism, ne-au împins la cercetarea amănunțită a diverselor reacții histochimice din ciroze. Atît alterarea capilară și osmotică asupra căreia am insistat mai înainte, cît și apariția frecventă a sindromului hidropic în formele de hepatită cronică, ne-au

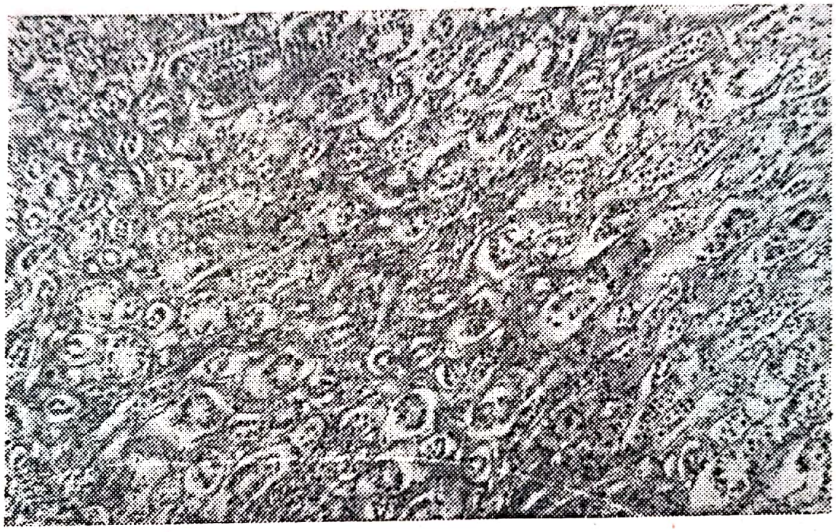


Fig. 59. — Bogată hiperplazie conjunctivă în jurul tubilor drepți din medulară. Rinichi. (*Colorație van Gieson*) (ob. 3, oc. 10).

întărit convingerea că cirozele sînt boli ce alterează funcția și chiar structura chimică a colagenului, căci, fie că vorbim de alterarea capilară generalizată, de alterarea prerinichiului sau a rinichiului, fie că descriem o concentrație mare osmotică umorală, cum se întîmplă în toate cirozele, cu excepția celor tratate îndelung cu diuretice mercuriale, nu facem în realitate decît un studiu al țesutului conjunctiv. De aceea, împreună cu dr. Leonida Georgescu și dr. M. Dimitriu (23) am cercetat cirozele ca boli ale conjunctivului.

În acest cadru am căutat mai întîi să stabilim gradul de alterare renală.

Cirozele — boli hepato-renale. Nu se poate tăgădui că în orice proces hepatic există o componentă renală, la început funcțională, dar la care mai tîrziu se pot asocia alterări histologice ale nefronului sau ale interstițiului său.

Reținerea hidrică tisulară prin alterarea hepatică și, odată cu aceasta, prin alterarea tuturor capilarelor generale diminuează filtrarea renală, încît apare o oligurie accentuată.

Alterarea vasculară, edemul interstiţial, debitul de filtrare scăzut şi, ca urmare, hipoxia hepato-renală duc cu timpul la constituirea leziunilor renale. Înainte de apariţia leziunilor renale, bolnavii hepatici prezintă tulburări ale funcţiei tubulare, şi anume : reabsorbţie crescută a apei prin exces de A.D.H. şi a sodiului prin exces de aldosteron (3).

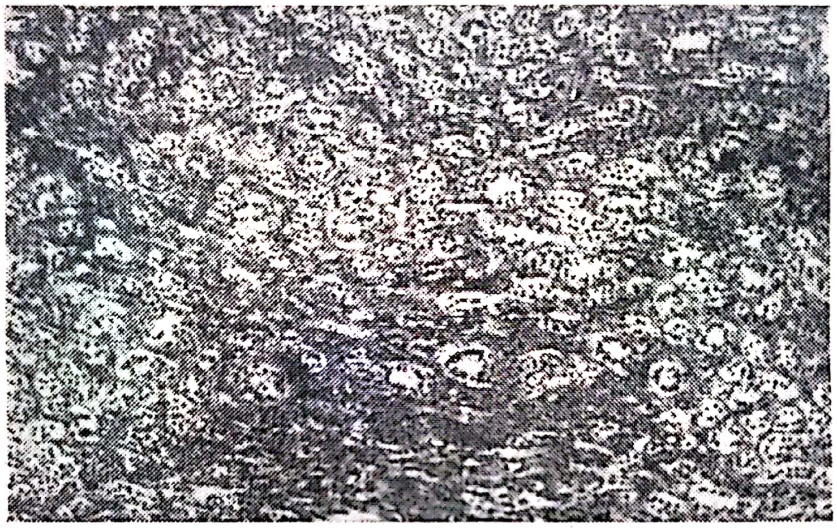


Fig. 60. — Scleroză interstiţială, mai ales peritubulară. Rinichi. (*Coloraţie van Gieson*) (ob. 3, oc. 10).

În rinichi se remarcă frecvent o scleroză interstiţială mai accentuată în zona medulară cu leziuni de endotelită, scleroză şi îngroşări vasculare (fig.59).

Tubii renali prezintă alterări de grade diferite cu scleroză şi infiltrat celular limfo-histiocitar peritubular (fig.60).

Datorită acestor leziuni vasculare, conjunctive şi epiteliale există în ciroză o participare renală importantă care nu poate fi neglijată, chiar de la începutul oricărei afecţiuni hepatice. Ansamblul acestor leziuni renale interstiţiale şi epiteliale cu răsunet vascular generalizat transformă cirozele în boli hepato-renale. Participarea renală va imprima afecţiunii o evoluţie mai mult sau mai puţin gravă, după intensitatea leziunilor renale. Noile cercetări ale lui Allen privind mecanismul histopatologic de formare a nefrozelor insistă asupra alterărilor membranei bazale capilare, ca fiind unul din factorii importanţi ai nefritelor „membranoase", cum le numeşte autorul.

Prinderea vasculară, după cum am mai spus, este generalizată, interesînd totodată tegumentele, vilozităţile intestinale, vasele splenice etc.

Scanned with OKEN Scanner

Orice alterare în structura chimică a substanței fundamentale va duce la ruperea complexului mucoproteic și la eliberarea funcției alcoolice, fapt care poate fi pus în evidență prin tehnica Hotchkiss-McManus.

În cazurile studiate de noi, prin reacția histochimică Hotchkiss-McManus s-a putut verifica o alterare profundă a pereților vasculari.

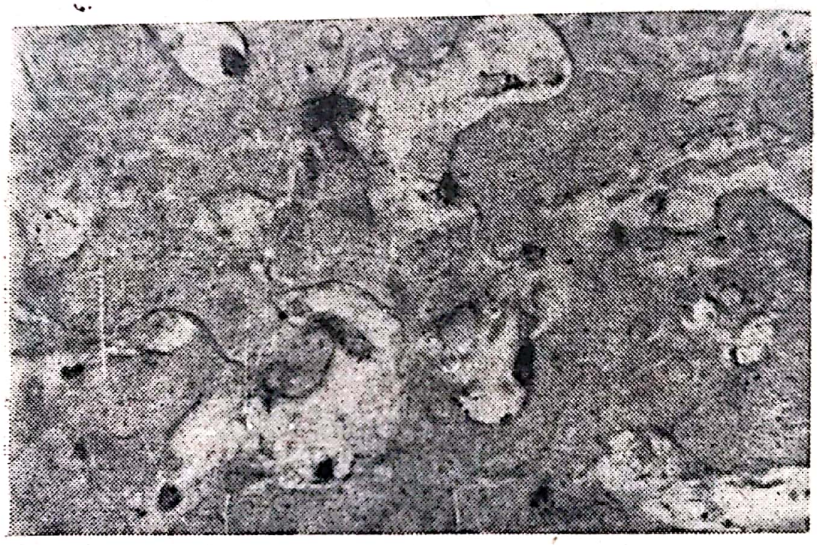


Fig. 61. — Mucopolizaharide dispuse sub forma unor pelicule fine și discontinue la nivelul endoteliului capilarelor sinusoidale și în citoplasma celulelor Kupffer. Ficat. (*Coloratie Hotchkiss—Mc.Manus*). Imersie.

Astfel, la nivelul ficatului am găsit constant depuneri de mucopolizaharide în grosimea pereților vasculari din spațiile Kiernan și la nivelul membranelor bazale ale capilarelor sinusoidale, care apar discontinue, sub forma unor pelicule fine sau cu aspect moniliform. În zonele de necroze unicelulare sau fibrinoide apar de asemenea mase neomogene, pulverulente sau în grămezi, atît la periferia zonelor de necroză, cît și în citoplasma celulelor pe cale de necrobioză (fig. 61 și 62).

În rinichi procesul de depolimerizare mucoproteică este și mai evident, interesînd, atît componenta interstițială, cît și pe cea epitelială. În grosimea pereților vasculari apar prelungiri fibrilare dinspre zona adventițială spre lumenul vascular, unde se pot vedea sub forma unor depuneri mucoproteice, mascînd elementele endoteliale ale intimei.

Scanned with OKEN Scanner

Ansele capilare, ca și capsula glomerulară, sînt conturate de benzi inegale ca grosime și metacromatice. Membranele bazale ale tubilor apar cel mai bine conturate, uneori discontinue,

Fig. 62. — Apariția mucopolizaharidelor la nivelul țesutului conjunctiv dintr-un spațiu Kiernan și în peretele unui vas alăturat. Ficat. (*Coloratie Hotchkiss-Mc. Manus*). (ob. 7, oc. 10).

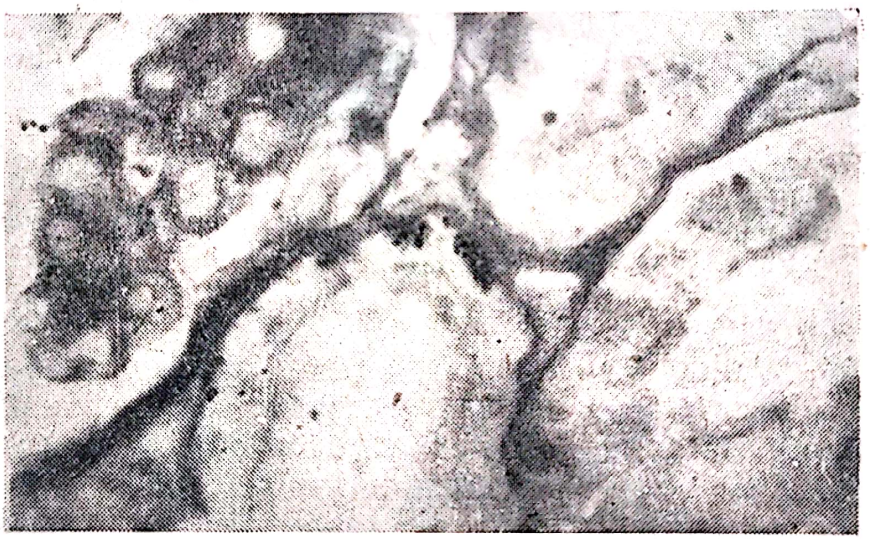


Fig. 63. — Mucopolizaharide sub formă de pelicule fine la nivelul anselor capilare ale glomerulului și al membranelor bazale ale tubilor renali. Rinichi. (*Coloratie Hotchkiss-Mc. Manus.*) Imersie.

de aspect punctiform, alteori îngroșate, infiltrîndu-se în spațiile interepiteliale ale tubilor; elementele epiteliale conțin uneori, în regiunea polului apical, mici granulații conturînd de asemenea și membranele în perie de la acest nivel. În interstiții,

Scanned with OKEN Scanner

și mai ales în zonele cu bogată hiperplazie conjunctivă, se pot urmări benzi mucoproteice constituind punți de legătură între membranele bazale ale tubilor (fig. 63, 64, 65).

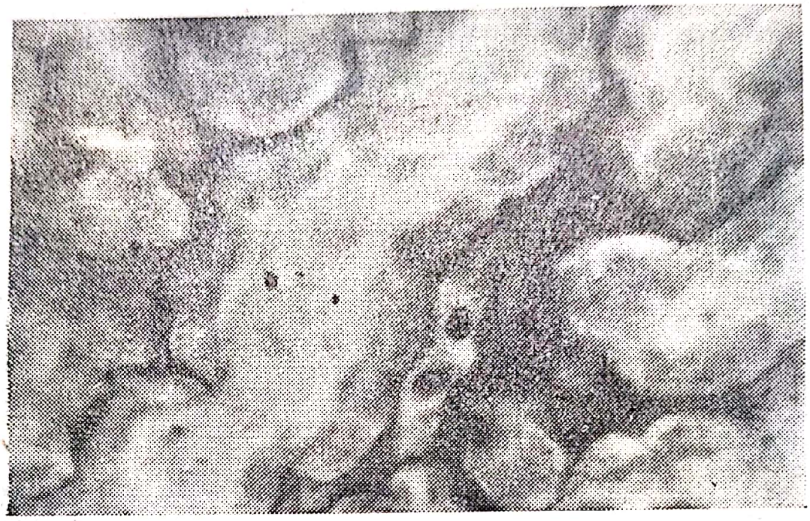


Fig. 64. — Mucopolizaharide la nivelul țesutului interstițial sub forma unor anse omogene, care se întind între membranele bazale ale tubilor. Rinichi. (*Coloraţie Hotchkiss-Mc. Manus.*) Imersie.

Fig. 65. — Mucopolizaharide la nivelul ghemului vascular, al capsulei glomerulare, al membranelor bazale ale tubilor și sub formă discontinuă la nivelul membranelor în perii ale tubilor contorți. Rinichi. (*Coloraţie Hotchkiss — Mc. Manus.*) Imersie.

Scanned with OKEN Scanner

În celelalte organe, mucopolizaharidele apar în grămezi, fie în grosimea pereților arteriali, fie în lumenul sau la nivelul membranelor bazale ale capilarelor.

Toate aceste aspecte descrise pînă acum demonstrează că în ciroză există, mai ales la nivelul vaselor și al capilarelor din organe și țesuturi, o depolimerizare mucoproteică ce modifică intensitatea schimburilor dintre vas și interstiții, prin alterarea

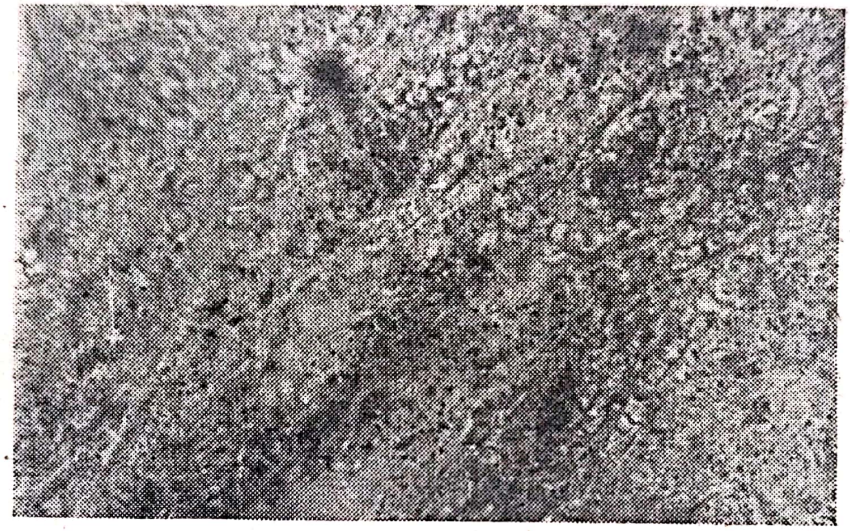


Fig. 66. — α — aminoacizi într-un spațiu Kiernan și în celulele hepatice cu leziuni de degenerescență grasă. Colorație cu ninhidrină (ob. 7, oc. 10).

membranei bazale capilare, și duce astfel la accentuarea retenției hidro-minerale. Cantitatea de lichid filtrat în interstiții crește o dată cu creșterea permeabilității capilare și determină, în cele din urmă, o trecere proteică care va sfîrși prin accentuarea disproteinemiei preexistente. Pe lîngă acestea, cercetînd mucoproteinuria prin reacția Donnaggio, care se știe că se pozitivează în alterările mucopolizaharidelor substanței fundamentale, am obținut totdeauna rezultate pozitive. Dozînd, în același timp, glutationul redus la cirotici, am constatat o scădere a lui, ca o dovadă că polimerizarea mucopolizaharidică suferă în ciroze printr-un deficit funcțional al transportorilor de hidrogen. Rezultatele obținute cu tiocianatul de sodiu, cu roșul de Congo, cu proba Landis, cu dozările de glutation și cu reacția Donnaggio, întregesc rezultatele cercetării histologice care arată că în ciroze există o alterare conjunctivă evidentă.

Cirozele — boli datorite carenței de acizi aminați. Procesul de depolimerizare a mucopolizaharidelor este strîns legat de

echilibrul proteic al organismului şi mai ales al substanţei fundamentale. De aceea, plecînd de la faptul că cirozele sînt boli cu o netă lipsă proteică, ne-am propus să cercetăm concentraţia în aminoacizi a diverselor parenchime, şi anume în acei aminoacizi care răspund la reacţia cu ninhidrină a lui Roskin.

În general se poate spune că celulele ficatului cirotic sînt sărace în acizi aminaţi faţă de martorii normali. Ei se găsesc

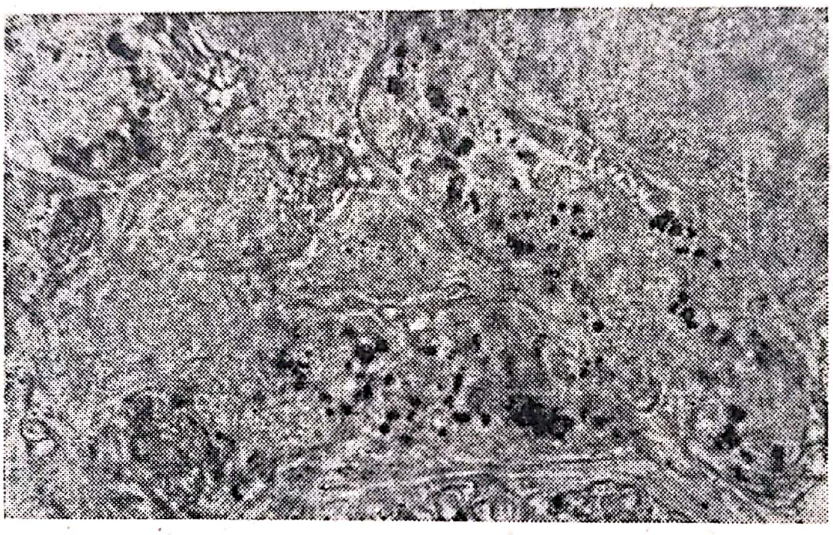


Fig. 67. — α — aminoacizi dispuşi mai ales la nivelul polului cervical al epiteliului tubilor renali şi la nivelul spaţiului subcapsular glomerular. Coloraţie cu ninhidrină. Rinichi (ob. 7, oc. 10).

concentraţi mai ales în celulele hepatice periportale (fig. 66), în jurul sau în citoplasma celulelor cu leziuni de degenerescenţă vasculară şi grasă şi mai puţin în jurul venelor centrolobulare; ei se dispun sub formă de inele, mase sau granulaţii pulverulente. Concentraţia maselor de α-aminoacizi în lumenul capilarelor sinusoidale contrastează net cu slaba lor distribuire în cordoanele de celule hepatice, mai ales în zona centrală şi centrolobulară a lobulului hepatic.

Acumularea aminoacizilor în diferitele elemente tisulare din rinichi este variabilă şi predomină ca nişte grămezi punctiforme la nivelul polului bazal al celulelor tubulare şi în lumenul şi citoplasma endoteliilor capilare (fig. 67).

Dacă luăm în consideraţie aspectele histochimice ale grupului de α-aminoacizi găsite în ciroză, în raport cu aspectele normale găsite pe cupele histologice tratate în aceleaşi condiţii de colorare, se poate spune că cirozele sînt boli foarte sărace

în acizi aminați. Alterarea proteică din ciroze este profundă și se sfîrșește cu epuizarea acizilor aminați celulari.

Topografia ultimilor acizi aminați rămași este caracteristică și ne face să afirmăm că golirea parenchimatoasă se face

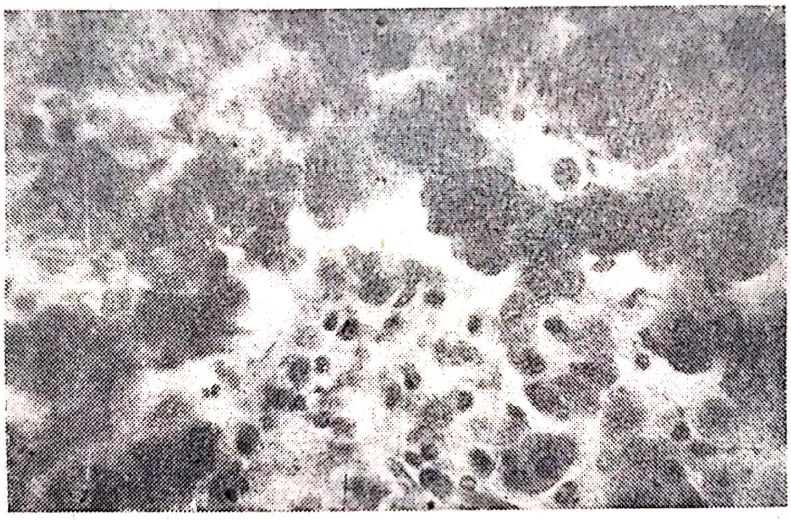


Fig. 68. — Încărcare și degenerescență grasă a celulelor hepatice din apropierea unui spațiu Kiernan. Ficat. Coloraţie cu Sudan (ob. 7, oc. 10).

de la centrul lobulului spre periferie, ultimele resturi aminoacide găsindu-se în zonele periportale. Lipsa proteică și lipsa de sinteză a acizilor vor accentua dezechilibrul hidric și vor lipsi parenchimul hepatic de protecție, așa încît vor lua naștere aspecte de steatocioroză.

Cirozele actuale sînt steatociroze. În cirozele studiate de noi, consistența ficatului este scăzută în raport cu ficatul dur al clasicei ciroze atrofice.

Legînd acest fapt cu accentuata carență în aminoacizi găsită în ciroze, am căutat să evidențiem modificările de încărcare și degenerescență grasă corespunzătoare acestor forme. În cele 15 cazuri de ciroză hepatică studiate de noi histologic, se semnalează constant, la nivelul ficatului, leziuni de încărcare și degenerescență grasă în celulele Remak din jurul spațiilor Kiernan, sub formă de granulații sau de vezicule sudanofile care uneori maschează complet nucleul celular. Aceste granulații apar de asemenea în celulele epiteliale ale tubilor renali, diseminate neregulat în protoplasma celulară. Aceste aspecte morfopatologice confirmă supoziția făcută la patul bolnavului că în formele actuale de ciroză există o bogată încărcare și infiltrare

grasă a parenchimelor hepato-renale, fapt care aruncă o lumină nouă asupra condiţiilor de apariţie şi de evoluţie ale acestor ciroze. În figurile 68, 69 şi 70 prezentăm încărcarea grasă hepatorenală.

Fig. 69. — **Degenerescenţă grasă sub forma unor vezicule mari în citoplasma celulelor hepatice. Coloraţie cu Sudan (ob. 7, oc. 10).**

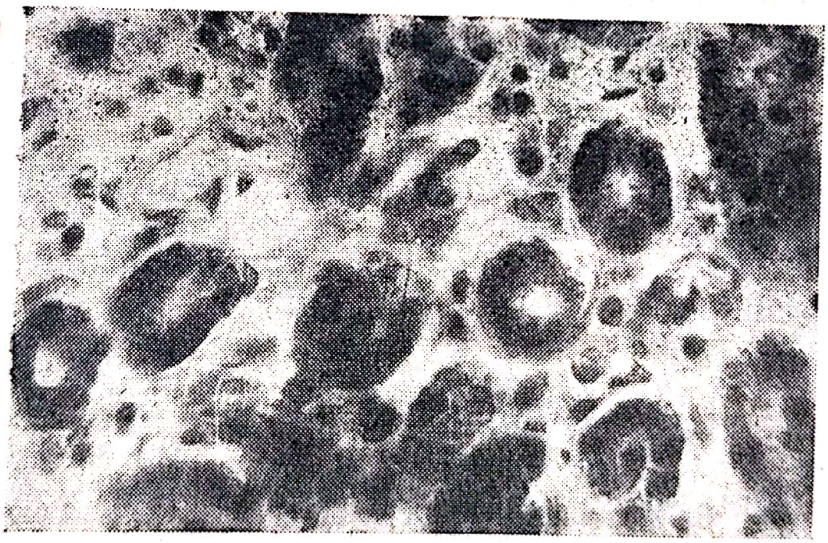


Fig. 70. — Infiltrat şi degenerescenţă grasă la nivelul tubilor renali. Coloraţie cu Sudan (ob. 7, oc. 10).

Coexistenţa pe aceeaşi secţiune histologică a depozitului bogat sudanofil şi a epuizării acizilor aminaţi din parenchim ne

Scanned with OKEN Scanner

sugerează ipoteza că excesul gras se datorește unor factori nutritivi importanți de tipul carențelor proteice.

Nu poate fi vorba aici numai de carența proteică exogenă, ci și de lipsurile proteice pe care le prezintă acești bolnavi prin dezvoltarea bolii însăși. În această privință nu avem decît să amintim faptul că edemul difuz al interstițiilor, caracteristic hepatitelor cronice, interesează și mucoasa digestivă. În acest fel, secrețiile clorhidro-peptice, ca și cele intestinale, sînt diminuate sau inexistente ; ca urmare apare pe de o parte, o degradare incompletă a proteinelor alimentare, iar, pe de altă parte, un exces de produși toxici intestinali care măresc sarcina funcțională a parenchimului hepatic. Acești bolnavi, chiar dacă au o balanță alimentară echilibrată, ajung la o lipsă proteică și la o intoxicație cu produși aromatici intestinali.

Dacă la aceste două elemente se adaugă și excesul de compuși histaminici proveniți din decarboxilarea proteică, sarcina ficatului devine și mai dificilă, în ceea ce privește conjugarea compușilor aromatici și hidrolizarea substanțelor histaminice.

În felul acesta, hepaticul cronic, cu o celulă hepatică a cărei capacitate de sinteză proteică este alterată, devine un carențat proteic. Dacă mai amintim și pierderea proteică interstițială, provenită prin hiperpermeabilitate capilară, se înțelege de ce ciroticii sînt în primul rînd mari carențați proteici și în același timp intoxicați cu produși intestinali.

Sindromul toxic intestinal în evoluția hepatitelor cronice. Într-un studiu făcut cu S. Pavelescu și P. Hulubei (24) am arătat că majoritatea semnelor din așa-zisa „mica insuficiență hepatică" sînt manifestări toxice intestinale.

Astenia, îndeosebi postprandială, paloarea murdară a tegumentelor, greața, senzația de amar în gură, pituitele matinale, limba încărcată sau depapilată pe vîrf și margini, meteorismul abdominal postprandial, valurile de căldură, dezechilibrul neurovegetativ, dermografismul, modificările de tranzit și de consistență a scaunelor sînt semne clinice care fac parte, atît din sindromul toxic intestinal, cît și din sindromul de insuficiență hepatică. Chiar și durerea poate avea aceleași caractere la bolnavul intestinal, ca și la cel hepatic, mai ales în formele în care sechelele pancreatice și biliare sînt pe primul plan.

Am studiat manifestările intestinale la 30 de bolnavi de hepatită cronică în etape evolutive diferite, cercetînd pentru aceasta : urobilinogenul, urobilinuria, indicanuria, reacția xantoproteică, corpii carbonilați, porfirinuria, iar în scaun, stercobilinogenul și stercobilina. Toate examenele au fost făcute

Scanned with OKEN Scanner

înainte şi după un efort fizic minim (plimbare timp de 2—3 ore). Bolnavii erau toţi la aceeaşi dietă, iar tratamentul, cel mai adesea, acelaşi.

Aceste examene, ca şi cercetarea clinică, ne-au dus la următoarele constatări.

1. Urobilinuria este cu atît mai crescută, cu cît alterarea hepatică este mai avansată.

2. Indicanuria şi reacţia xantoproteică în urină sînt totdeauna pozitive în hepatitele cronice latente, avînd intensitate maximă în cirozele decompensate.

3. După efort, urobilina, urobilinogenul, indicanul şi reacţia xantoproteică au crescut cantitativ în urină, chiar dacă înainte de efort se găseau doar urme sau dădeau o reacţie slab pozitivă.

4. Dozarea corpilor carbonilaţi, dozare exprimată în miligrame de acid piruvic la 100 ml urină, a dat valori mari pentru toţi hepaticii, valori cu atît mai ridicate, cu cît este mai avansată alterarea hepatică. Efortul fizic măreşte, uneori dublează, cifrele de acid piruvic din urină.

5. La bolnavii intestinali puri, probele de mai sus sînt negative sau slab pozitive, dar se pozitivează după efort.

Toate aceste date arată că hepaticul este invadat de produşi toxici intestinali, de compuşi aromatici pe care ficatul insuficient nu reuşeşte să-i anihileze. Bolnavul prezintă în acelaşi timp o carenţă de aneurină (exces de acid piruvic) şi o intoxicaţie histaminică. Probele arătate mai sus reprezintă un mijloc de decelare a insuficienţei hepatice latente şi arată că bolnavul hepatic trebuie să fie ferit de eforturile fizice şi alimentare. Intoxicaţia intestinală face parte din manifestările clinice ale hepatitei cronice şi este cu atît mai accentată, cu cît hepatita este mai aproape de ciroză.

Hepatita cronică evolutivă scoate treptat în relief semnele de intoxicaţie intestinală, iar toxicele intestinale alterează şi mai mult funcţia hepatică. Cu alte cuvinte, alterarea hepatică iniţială lasă loc manifestărilor intestinale, iar acestea la rîndul lor agravează funcţia celulei hepatice.

Deficienţa funcţională hepatică transformă bolnavul într-un intoxicat general, la care se îmbină excesul de acid piruvic, excesul de histamină şi excesul de amoniac (rezultat din lipsa de acid glutamic). Intoxicaţia bolnavului hepatic se accentuează şi din cauza lipsei grupării libere — SH (tiol).

Intoxicaţia piruvică, pe de o parte, cea amoniacală şi cu compuşi aromatici, pe de alta, excesul histaminic şi deficitul

Scanned with OKEN Scanner

în oxidoreductori (acid ascorbic şi glutation), cît şi lipsa anumitor acizi aminaţi, sînt factorii care determină o tendinţă de reţinere hidrică, reţinere favorizată de alterarea funcţională nervoasă, de alterarea membranei bazale capilare, de lipsa proteică şi de creşterea cantităţii de histamine. Intoxicaţia cu produşi intestinali măreşte hipoxia tisulară, accentuează acidoza şi astfel măreşte tendinţa la inhibiţie şi la dezechilibru mineral.

Fundul de ochi la hepatici. Faptele expuse pînă acum demonstrează tulburarea care există în dinamica hidrică a oricărei hepatite. În desfăşurarea acestei perturbări, elementul vascular şi interstiţial se situează pe primul plan, prin contribuţia lui la apariţia dezechilibrului osmotic plasmatic şi a edemului subclinic al bolnavilor.

În afară de rezultatele probei Landis, apariţia petelor purpurice arată că în hepatite este alterată nu numai permeabilitatea, ci şi rezistenţa capilară.

Pentru a verifica această perturbare survenită în echilibrul hidric şi în funcţia peretelui vascular, am examinat fundul de ochi la bolnavii hepatici. În hepatita epidemică găsim numai în comă edem al papilei şi elemente hemoragice.

Hepatitele cronice sînt însoţite de leziuni retiniene; cele mai des întîlnite sînt hemoragiile şi degenerescenţa vasculară. Semnul retinian se întîlneşte în hepatitele cronice foarte apropiate de decompensare, dar mai ales nu lipseşte în formele bolii care sînt însoţite de accidente hemoragice repetate, hematemeze şi melene. Unul dintre bolnavii noştri (obs. 7 613/1954) avea melene şi hematemeze repetate, interpretate ca survenind dintr-un varice esofagian. Niciodată bolnavul respectiv nu a prezentat un sindrom de hipertensiune portală. Niciodată nu a avut semnele unei cît de mici revărsări lichidiene abdominale, însă fundul de ochi a arătat leziuni degenerative vasculare. Semnul Rumpel-Leede a fost pozitiv şi s-a înregistrat o hiperpermeabilizare capilară netă.

În ultima vreme, am controlat deseori bolnavii cirotici morţi prin hemoragii digestive. Totdeauna am fost impresionaţi de sîngerarea în masă situată pe întinderi foarte mari ale mucoasei intestinale. Uneori participă şi mucoasa stomacală. Nu am găsit varice esofagiene decît într-un singur caz : la bolnavul Sch. E., la care moartea a survenit în urma repetatelor melene şi hematemeze. La examenul anatomic s-a găsit un intens desen venos esofagian. Venele sînt cianotice, turgide, ies în relief pe mucoasa esofagiană. Piesa era impresionantă, a fost reţinută

Scanned with OKEN Scanner

pentru a fi desenată. Examenul atent ne-a arătat că nici un traiect venos nu sîngerează. Dacă sîngerarea ar fi fost esofagiană, ne întrebăm cum ar mai fi fost posibilă turgiditatea venoasă atît de evidentă.

Examenul segmentelor digestive distale, şi îndeosebi al intestinului, ne-a dezvăluit o intensă sîngerare pe toată masa mucoasei intestinului subţire. Această coexistenţă a varicelui esofagian cu sîngerarea intestinală ne îndreptăţeşte să socotim că proveniența multor hemoragii ale cirozelor este greşit atribuită ruperii varicelor esofagiene.

În urma observaţiilor noastre clinice şi anatomice, precum şi a examenelor efectuate, sîntem de părere că cirozele sînt boli vasculare, boli ale capilarelor a căror permeabilitate este compromisă. În aceste cazuri, nu este vorba numai de o alterare a permeabilităţii capilare, ci şi de o alterare a rezistenţei peretelui vascular. Sîngerările mucoase foarte întinse sînt date de „insuficienţa peretelui capilar".

Între permeabilitatea capilară crescută şi fundul de ochi modificat al hepatitei cronice există o strînsă corelaţie. Procesul de interesare vasculară devine vizibil la nivelul fundului de ochi, ceva mai tîrziu decît în restul capilarelor. Fundul de ochi hemoragic sau cu procese nete de degenerescenţă vasculară este un semn deseori prezent în hepatitele cronice însoţite de sîngerări în masă la nivelul tractului digestiv.

O mare parte din accidentele hemoragice ale cirozelor (hematemeza şi melena) sînt considerate ca semn al unui intens proces degenerativ al peretelui vascular. În acest caz, tratamentul trebuie să caute redresarea troficităţii vasculare. Dacă nu va reface troficitatea vasculară, tratamentul hepatic nu va ajunge la nici un rezultat. Tratamentul cu metionină sau colină redresează parţial peretele vascular, în sensul că înlătură o parte din hipoxia pe care o au în general hepaticii şi pune la dispoziţia ţesutului elastic sulful necesar păstrării elasticităţii.

Leziunea vasculară întinsă şi generalizată, accidentele hemoragice, hipersplenia funcţională, deficienţa în sulf şi dezechilibrul proteic şi glucidic, sînt elemente care măresc hipoxia tisulară şi ca atare produc un metabolism anaerobiotic. Coexistenţa tuturor acestor factori grăbeşte decompensarea bolnavului.

Ficatul şi hormonii estrogeni. În urma alterării hepatice, pe lîngă perturbările vasculare şi osmotice, mai apar tulburări şi în echilibrul hormonal (16, 13, 31). În mod normal, ficatul catabolizează hormonii estrogeni. Alterarea parenchimului

hepatic pune organismul în faţa unui exces de hormoni estrogeni. Deseori se observă în clinică bolnave cu insuficienţă ovariană care după o hepatită devin hiperfoliculinice. De asemenea, bolnavii cu ciroze au uneori ginecomastii uni- sau bilaterale. Nu lipseşte nici influenţa asupra caracterelor sexuale secundare cu reducerea pilozităţii bărbii, căderea părului axilar şi pectoral şi aspectul triunghiular al dispoziţiei feminine pentru părul pubian. Cercetările hormonale au arătat că în ciroze creşte cantitatea de hormoni estrogeni în urină. Unii autori consideră acest fapt ca un semn de insuficienţă hepatică.

Un astfel de exces hormonal nu este lipsit de influenţă asupra echilibrului hidric al organismului.

Noi am găsit, în perioadele hiperfoliculinice ale ciclului menstrual, creşteri simţitoare ale apei extracelulare. Apa din afara celulelor se comportă, într-un ciclu menstrual, în funcţie de variaţiile foliculinice. În perioada pontei foliculare şi în zilele care precedă fluxul menstrual, lichidul extracelular creşte, fenomen care uneori devine vizibil clinic, manifestat prin edem palpebral, edeme discrete ale membrelor inferioare, îngroşare a degetelor, turgiditate a sînilor.

Excesul foliculinic în hepatitetele cronice şi în ciroze contribuie şi el la menţinerea unui grad de hidratare interstiţială (14). Pînă în momentul apariţiei ascitei prin hipertensiune portală, o întreagă serie de factori contribuie la întreţinerea unui grad de hidratare generală. Dintre aceştia notăm: dezechilibrul proteic, carenţa proteică progresivă, leziunea vasculară progresivă, tulburarea osmotică a plasmei, hipoxia, acidoza, hipofiza şi hormonii estrogeni, excesul histaminic, intoxicaţia piruvică şi amoniacală, deficienţa în transportori de hidrogen etc.

BIBLIOGRAFIE

1. **Alpern P. M.** — *Terap. arh.*, 1949, nr. 1, p. 3.
2. **Albeau C., Fernet M., Orabona L. M., Romani D. J.** — *Sem. Hôp. Paris*, 1956, nr. 70, p. 3 679—3 692.
3. **Barter F. C.** — *Métabolisme*, 1956, nr. 4, p. 369.
4. **Benda L., Rissel E., Stefanelli N.** — *Dtsch. med. Woch.*, 1953, nr. 21, p. 840.
5. **Kassirski I. A.** — Hepatita infecţioasă, Medghiz, Moscova, 1949.
6. **Cattan R. et Vesin P.** — *Sem. Hôp. Paris*, 1956, nr. 13, p. 72.
7. **Cattan R. et Vesin P.** — *Sem. Hôp. Paris*, 1957, nr. 3, p. 76.
8. **Cattan R. et Vesin P.** — *Sem. Hôp. Paris*, 1957, nr. 3, p. 72.
9. **Ellegast H.** — Die Bedeutung der Rhodanmethode für die Klinik. Kapillaren und Interstitium. Ed. Thieme, Stuttgart, 1955.
10. **Eppinger H.** — Die Permeabilitätspathologie als die Lehre von Krankheitsbeginn. Ed. Springer, Viena, 1949.

Scanned with OKEN Scanner

11. **Eppinger H.** — Die seröse Entzündung. Ed. Springer, Viena, 1925.
12. **Eppinger H.** — Permeabilitätspathologie. Ed. Springer, Viena, 1948.
13. **Ernould J. H., Fanard A., Hensghem C., Mme Damien-Gillet.** — *Sem. Hôp. Paris*, 1951, nr. 65—66, p. 2 604.
14. **Farrel G. L., Banks R. C., Koletzky S.** — *Endocr.*, 1956, nr. 58, p. 104.
15. **Fodor I.** — *Medicina internă*, 1954, nr. 3, p. 126.
16. **Hernando M.** — *Thérapie T. S.*, 1950, nr. 6, p. 286—287.
17. **Iagnov S., Dumitrescu M., Zamfirescu-Gheorghiu M.** — *Buletin ştiinţ. Acad. R.P.R.*, 1950 vol. 2, nr. 6, p. 824.
18. **Justin-Besançon L., Lamotte M., Lamotte-Barrillon S., Barbier P., Beaulieu E., Paupe G.** — *Sem. Hôp. Paris, Pat et Biologie*, 1956, nr. 3, p. 563—576.
19. **Köpich Fr.** — Hepatita epidemică, Edit. de stat, Bucureşti, 1953.
20. **Mach R. S., Mach Ev.** — *Rev. Fr. Étude Clin. Biol.*, 1956, nr. 1, p. 619.
21. **Malkina M. G.** — *Sov. med.*, 1951, nr. 11, p. 21—25.
22. **Markoff N.** — *Ars medici*, 1950, nr. 3, p. 218.
23. **Mihai C., Georgescu L., Dimitriu R.** — *Bulet. anat. pat.*, 1955, nr. 3, p. 67—70 *Rev. morfologie norm. şi pat.*, 1956, nr. 1, p. 73—82.
24. **Mihai C., Hulubei P., Pavelescu S.** — Sesiunea şt. I.P.S.M.F., Bucureşti, 1956, p. 89—91.
25. **Mihai C., Micu D., Popescu I., Rădulescu I.** — *Bul. Acad. R. P. R.* 1949, vol. 1, nr. 5, p. 477.
26. **Mihai C., Micu D., Popescu I.** — *Rev. şt. med.*, 1952, nr. 1, p. 48.
27. **Mihai C., Tănăsescu D.** — *Viaţa medicală*. 1956, nr. 7, p. 89.
28. **Nicolau St.** — Hepatitele inframicrobiene. Edit. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1954.
29. **Nikiforof V. V.** — *Klin. med.* — 1951, nr. 7, p. 128.
30. **Odier J.** — *Helv. med. acta*, 1953, Spl. XXXI, vol. 20, fsc. 2.
31. **Olmer J., Gascard E., Cros Gh.** — *Sem. Hôp. Paris*, 1951, nr. 65—66, p. 2 591.
32. **Roller D., Schober J.** — *Zschrft. exper. Med.*, 1937, vol. 100, nr. 54, p. 7.
33. **Riessell E., Schneeh H., Warvelle F.** — *Sch. med. Woch.*, 1956, nr. 29, p. 243.
34. **Tareev M. E.** — *Sov. med.*, 1948, nr. 7, p. 24.
35. **Tareev M. E.** — *Sov. med.*, 1949, nr. 4, p. 12.
36. **Tareev M. E., Nikulenko N. M., Usmanova M. A.** — *Terap. arhiv*, 1953, nr. 4, p. 65.
37. **Vesin P., Nollet J., Cattan R.** — *Rev. Int. Hépatol.*, 1955, nr. 4, p. 481.
38. **Vesin P., Cattan R.** — *Sem. Hôp. Paris*, 1957, nr. 3, p. 67.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al XVII-lea

RINICHIUL ŞI ECHILIBRUL HIDRIC AL ORGANISMULUI

Datorită funcţiei sale excretoare, rinichiul poate fi considerat drept organul cu rolul cel mai important în menţinerea balanţei hidrice, după cum şi perturbările în economia hidrominerală produc dezordini funcţionale renale însemnate. O parte din semnele clinice şi umorale ale bolilor renale nu sînt în realitate decît efectul perturbărilor hidro-electrolitice. De aceea şi principiul terapeuticii insuficienţelor renale constă în a corecta modificările hidro-electrolitice, pînă ce rinichiul devine capabil el însuşi să restabilească echilibrul umoral.

Pentru a înţelege mai bine noţiunile pe care le vom folosi în cursul expunerii noastre, vom reaminti cîteva date elementare privitoare la anatomia şi fiziologia renală.

ANATOMIA NEFRONULUI

Unitatea funcţională a rinichiului este reprezentată de nefron. Din punct de vedere anatomo-funcţional, putem deosebi la fiecare nefron: 1) glomerulul cu arteriola aferentă şi eferentă; 2) capsula lui Bowman care înconjură glomerulul; 3) sistemul canalicular format din tubul contort proximal, ansa lui Henle, tubul contort distal sau piesa intermediară, care se continuă cu tubul colector (fig. 75, 76); 4) sistemul vascular; 5) sistemul nervos.

Scanned with OKEN Scanner

Glomerulii renali de formă sferică (cum se vede în fig. 71) se află numai în corticala renală. Numărul lor este de aproape 2 000 000 în cei doi rinichi ai omului. Glomerulul (ghemul) renal posedă doi poli, unul vascular şi altul urinar (fig. 72). În figura 72 se observă cum glomerulul renal este format dintr-o serie de mici ghemuleţe rezultate din ramificările arteriolei

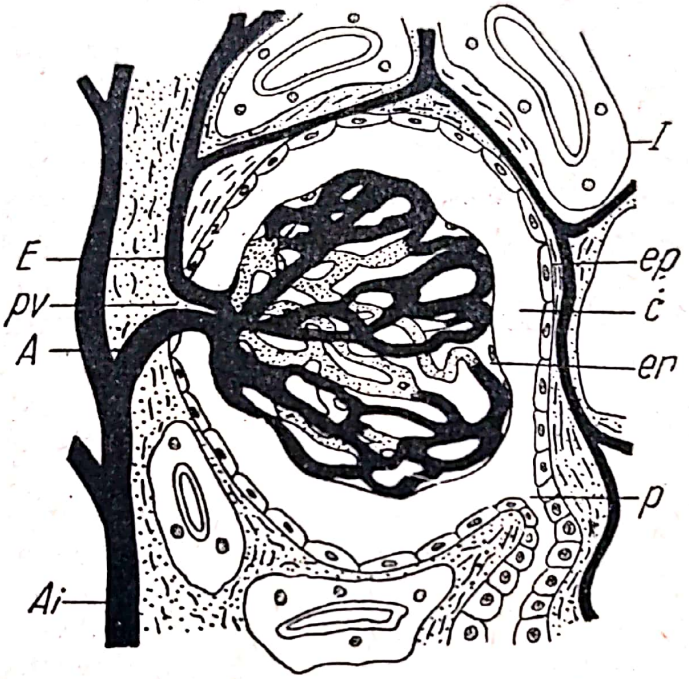


Fig. 71. — Vascularizaţia unui corpuscul renal. (Histologia, vol. II.)

Ai — artera interlobulară; *A* — arteriola aferentă; *E* — arteriola eferentă; *I* — tub încolăcit; *ep* — epiteliu parietal; *en* — epiteliu visceral; *c* — cavitatea capsulei Şumleanski-Bowman; *p* — polul urinar şi coletul; *pv* — polul vascular al corpusculului renal.

aferente. Reţeaua vasculară a ghemuleţelor iese din glomerul prin acelaşi pol vascular, sub formă de arteriolă eferentă.

Arteriola aferentă are, la pătrunderea în ghem, un dispozitiv muscular din fibre musculare netede, care funcţionează ca un veritabil sfincter. Unele din fibrele musculare ale arteriolei aferente iau un aspect epitelioid, mai turgescente şi mai clare, se dispun la periferia arteriolei, constituind aşa-zisa „perniţă polară" (Polkissen, fig. 72) a lui Zimmermann.

Arteriola aferentă pătrunzînd în glomerul se ramifică într-o serie de capilare arteriale, care, reunindu-se, formează arteriola eferentă care părăseşte glomerulul în imediata vecinătate a arteriolei aferente. Arteriola eferentă este mai strîmtă decît

Scanned with OKEN Scanner

cea aferentă şi are mai puţin ţesut muscular decît aceasta. Între cele două vase arteriale se află capilarele glomerulare, capilare arteriale, în număr de 25—50, avînd o structură sinciţială, celulele endoteliale fiind greu de delimitat. Capilarele glomerulare, formînd anse sau ghemuri mai mici, sînt îmbrăcate de capsula lui Bowman formată dintr-o pătură viscerală ce căptuşeşte capilarele glomerulare şi una parietală, care se continuă cu tubul contort. Cele două foiţe ale capsulei lui Bowman delimitează o cavitate care se continuă prin polul urinar cu lumenul tubular.

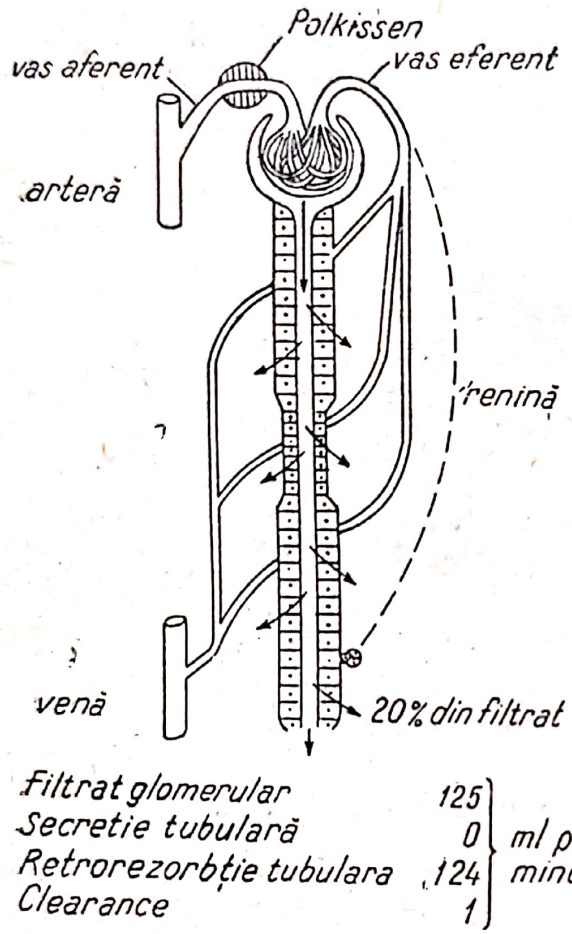


Fig. 72. — Reprezentarea schematică în primul rînd a mecanismelor care reglează circulaţia sanguină a rinichiului, în al doilea rînd a eliminării de apă; din 125 ml apă pe care glomerulii îi filtrează pe minut se resorb 124 ml şi mai mult (*după Page şi Corcoran, citat de G. Fanconi şi A. Wallgren în „Lehrbuch der Pädiatrie", Basel, 1954*).

Între endoteliul capilarului glomerular şi foiţele capsulei glomerulare sînt legături strînse. Tubul endotelial capilar, care nu are limite celulare se mărgineşte la exterior cu o membrană bazală. În jurul membranei bazale se află celule epiteliale cunoscute sub numele de „epicitele lui Clara" (Nonnenbruch). Epicitele lui Clara formează foiţa internă a capsulei glomerulare. Este de subliniat un fapt care ar putea să fie extrem de important din punct de vedere funcţional şi anume că epicitele nu formează un strat continuu, ci între ele există adesea numai legături prin prelungirile lor. În aceste locuri, membrana bazală a endoteliului capilar este în contact direct cu spaţiul capsular glomerular. Este posibil ca epicitele să aibă proprietatea ca, în anumite condiţii umorale, osmotice sau chimice, să se strîngă sau să se mărească, modificînd astfel suprafaţa membranei bazale ce ia

contact direct cu spațiul celular. Nonnenbruch admite chiar existența unui strat fin plasmatic ce ar umple spațiul dintre epicite, strat pe care mijloacele actuale nu l-au putut încă identifica. Epicitele care formează foița internă a capsulei glomerulare se continuă la polul vascular cu epiteliul foiței parietale și cu celulele parietale ale celor două arteriole.

Sistemul canalicular. Foița parietală a capsulei glomerulare se continuă cu sistemul canalicular format din mai multe segmente. După polul urinar al ghemului renal, urmează un canal foarte sinuos — piesa principală sau tubul contort proximal — format din două părți, prima foarte cotită (*pars contorta*), iar a doua parte mai puțin sinuoasă (*pars recta*). Lumenul primului tub contort este strîmt, iar celulele tubulare au marginea în perie. Se acordă acestui segment un rol important în reabsorbție și chiar în excreție. Primului tub contort îi urmează ansa lui Henle, formată dintr-o porțiune descendentă cu lumen foarte subțire, cu peretele format din celule turtite cu aspect endoteliform.

Porțiunea ascendentă a ansei lui Henle, cu lumenul mai larg, este constituită din celule cubice sau cilindrice. Prin ramura ascendentă a ansei lui Henle, sistemul canalicular, ajungînd în corticală, se continuă cu un segment întortochiat, tubul contort distal sau tubul încolăcit de al doilea ordin. Porțiunea ascendentă a ansei lui Henle și tubul contort distal formează împreună segmentul intermediar Schweigger-Seidel (Gündisch). Piesa intermediară se continuă în medulară cu tubul colector.

Celulele tubului contort distal, cubice sau cilindrice, sînt prevăzute cu bastonașe; le lipsește însă marginea în perie. Există însă o mică porțiune din tubul contort distal la locul de contact cu arteriola aferentă a cărei structură histologică este diferită. La acest nivel, pe o lungime de 40—60 m, celulele tubulare sînt mai înalte și înghesuite, cu nuclei ovoidali. Celulele acestei porțiuni sînt lipsite de bastonașe, însă protoplasma lor este granuloasă, din care cauză pe secțiuni apar mai întunecate. Această porțiune ce constituie ceea ce Zimmermann numește *macula densa* se vede în figura 73.

Macula densa, prin membrana bazală, vine în contact direct cu porțiunea arteriolei aferente dotată cu dispozitivul neuromio-epitelial. Ea joacă probabil, prin această vecinătate intimă cu dispozitivul muscular al arteriolei aferente și cu aparatul juxtaglomerular, rolul unui chemoreceptor, modificînd debitul sanguin al arteriolei aferente în funcție de cantitatea și

Scanned with OKEN Scanner

de compoziţia urinii ajunse la nivelul „segmentului intermediar".

Trei factori condiţionează buna funcţiune renală :

1. debitul sanguin şi compoziţia sîngelui ;
2. suprafaţa de filtrare glomerulară ;
3. starea funcţională a tubilor.

Fig. 73. — Aparat neuro-mio-arterial juxtaglomerular şi *macula densa* (rinichi de cîine *după Gündisch în Histologia*, vol. II)

FUNCŢIA RENALĂ

Rinichiul joacă un rol important în menţinerea echilibrului hidro-mineral şi a unui pH umoral constant. El influenţează schimburile vas-interstiţiu ca şi schimburile membranei celulare prin modificarea fizico-chimică a coloizilor sanguini şi tisulari. Prin excreţia urinară, rinichiul stăpîneşte echilibrul ionic, echilibrul osmotic şi hidric al umorilor, asupra cărora am insistat în capitolul „Osmoreglarea". Rinichiul are şi un rol important secretor, el eliberează amoniac, sintetizează acidul hi-

puric sau produce pigmenți urinari care colorează urina. Toate aceste funcții renale necesită o cheltuială mare de energie, un consum mare de O_2, fapt care ar părea surprinzător dacă procesele de filtrare și de resorbție s-ar face prin schimburi osmotice. Activarea diurezei prin unul din diureticele cunoscute arată o creștere impresionantă a consumului de oxigen. Diluția sau

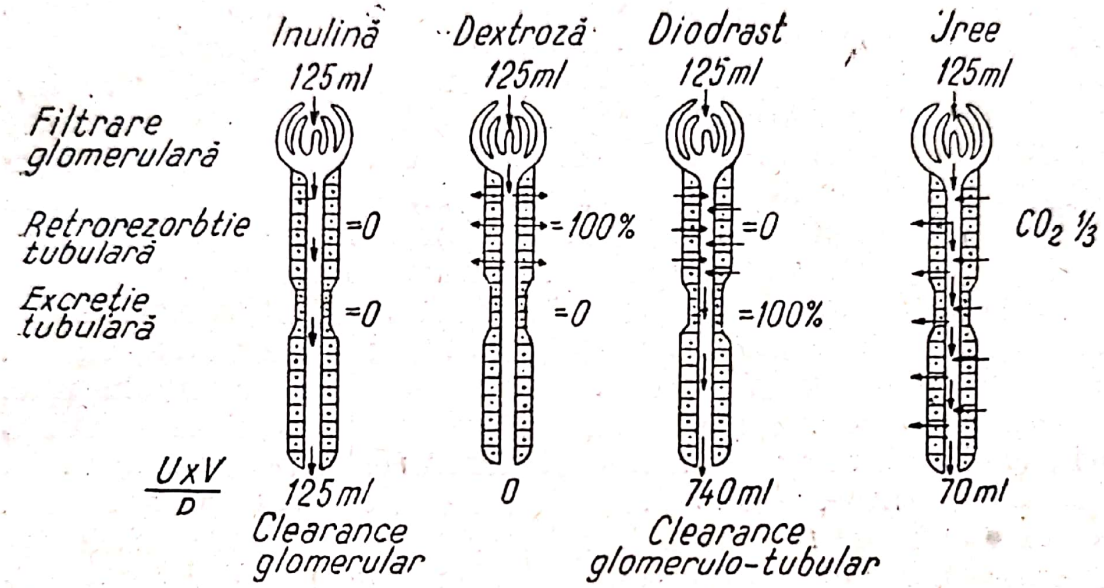


Fig. 74. — **Expunere schematică a clearence-urilor.** (*După Sundal în „Lehrbuch der Pädiatrie", G. Fanconi, und A. Wallgren, Basel, 1954*).

concentrarea necesită un consum mare de energie și s-a putut dovedi că producerea unei urini hipertone se însoțește de un consum mai mare de oxigen decît producerea unei urini izotonice. Probele noi de clearence cu inulină, dextroză, diodrast, uree, triticină, a căror prezentare schematică redată după Sundal poate fi urmărită în fig. 74, dovedesc și ele că funcția renală este un proces activ.

Prin metoda clearence-urilor putem explora funcția glomerulară sau pe cea glomerulo-tubulară. Dacă întrebuințăm inulina obținem cifra filtrării glomerulare, pe cînd coeficientul de epurare determinat prin diodrast sau acid paraaminohipuric ne oferă date privitoare la debitul sanguin glomerular pe minut. Coeficientul de epurare al inulinei sau al triticinei, de 120—130 ml/minut, reprezintă capacitatea de filtrare a glomerulului renal normal, deoarece tubul renal nu intervine în eliminarea acestor substanțe.

Coeficientul de epurare al diodrastului arată cifre mari de 700—740 ml/minut (fig. 74). Eliminarea acestei substanțe se

produce numai prin excreție tubulară. Diodrastul este înlăturat din organism numai cînd concentrația sa în sînge este mică. Deci, eliminarea unui compus iodat de tip diodrast sau perabrodil necesită trecerea unei cantități mari de plasmă prin glomerul. Întrucît aceste substanțe se elimină din sînge pe măsura trecerii lor prin glomerul, tubii pot să le excrete cu ușurință. În felul acesta, coeficientul de epurare al diodrastului ne indică debitul sanguin glomerular. Deoarece excreția tubulară a diodrastului este egală cu debitul plasmatic glomerular, același coeficient de epurare al compușilor iodați reușește să ne arate și excreția tubulară. Dacă însă există o leziune tubulară care împiedică funcția de excreție a acestuia, coeficientul de epurare al diodrastului sau al acidului paraaminohipuric scade mult, și nu mai poate reprezenta exact fluxul renal. Dacă funcția de excreție tubulară este intactă, dar scade cantitatea de sînge care trece prin glomeruli, va scădea, atît filtrarea glomerulară, cît și clearence-ul cu diodrast sau cu acid paraaminohipuric.

Puterea de resorbție tubulară poate fi pusă în evidență prin coeficientul de epurație al dextrozei și prin cel al ureei, așa cum ne arată și fig.74. Dextroza este filtrată de glomerul, dar este complet resorbită de epiteliul tubular, încît coeficientul de epurare al dextrozei este zero la omul normal. Chiar și coeficientul de epurare al ureei măsoară în parte reabsorbția tubulară. Datorită acestei resorbții, care înlătură 40% din ureea filtrată, coeficientul de epurare al ureei este de 75 ml/minut.

Din prezentarea diverșilor coeficienți de epurare se observă că rinichiul are posibilitatea ca, prin modificarea debitului sanguin glomerular, prin adaptarea filtrării glomerulare la debitul sanguin, ca și prin acțiunea tubulară de resorbție sau de excreție, să varieze debitul și concentrația urinii.

Structura anatomică a rinichiului, prin dispozitivul vascular și neuro-epitelial (fig. 71 și 73) permite adaptarea nefronului la o povară mai mare sau mai mică. Cum această adaptare funcțională renală trebuie să fie promptă, în funcție de nevoile de moment ale organismului, ea este reglată de o serie de factori, a căror prezentare este importantă pentru problema reglării bilanțului hidric.

FACTORII REGLATORI AI ACTIVITĂȚII RENALE

În reglarea funcțională renală intervin: *a*) debitul sanguin; *b*) compoziția sîngelui; *c*) filtrarea glomerulară; *d*) funcția tubulară și *e*) sistemul neurohormonal.

Scanned with OKEN Scanner

a) **Debitul sanguin** influenţează în mare măsură activitatea renală. El depinde însă de o serie de elemente, printre care calibrul arteriolei aferente cu dispozitivul său mio-epitelial, al arteriolei eferente, capilarele glomerulare, presiunea venoasă, anastomozele arteriolo-venoase şi tensiunea arterială. S-a arătat că nu există un paralelism strîns între debitul sanguin renal şi debitul urinar. Chiar şi consumul de oxigen nu este paralel cu debitul renal. Uneori debitul sanguin renal poate fi mare, iar consumul de oxigen foarte mic; diureza de asemenea poate fi minimă. În reglarea diurezei intervin o serie de factori nervoşi şi îndeosebi acţiunea coordonatoare a sistemului nervos central. În acest caz, modificările debitului sanguin, ale consumului de oxigen şi ale cantităţii de urină merg paralel. În general, se consideră că, atît debitul sanguin, cît şi tensiunea arterială sînt numai condiţiile „preliminare ale muncii complexe a rinichiului" (20).

b) **Compoziţia sîngelui.** Modificările compoziţiei sanguine au fost încriminate ca fiind răspunzătoare de variaţiile diurezei. Astfel, o hidremie produsă prin ingestia de apă ar activa diureza. Studiul presiunii osmotice a sîngelui a arătat că ingestia de apă nu modifică punctul crioscopic al sîngelui, cu toate că într-un interval de 2—4 ore, întreaga cantitate de apă a fost eliminată de rinichi prin urină. În acest caz, organismul se apără de scăderea presiunii osmotice a umorilor prin punerea în funcţiune a sistemului osmoreglator al organismului. Noi am studiat crioscopia sîngelui după ingestia de apă şi am constatat că presiunea osmotică a sîngelui rămîne constant normală, cu toate că diureza este mare, iar presiunea osmotică a urinii este scăzută. Creşterea cantităţii de sînge prin transfuzie nu a determinat o creştere a diurezei. Aceste fapte dovedesc că organismul posedă o serie de mijloace pentru a menţine constantă compoziţia sîngelui.

Hidremia sau pletora sanguină nu pot fi considerate ca mijloace prin care unele diuretice măresc eliminarea urinară.

c) **Filtrarea glomerulară** este condiţionată de:

1) modificările în circulaţia generală; 2) dispoziţia particulară a circulaţiei sanguine în rinichi.

Pentru înţelegerea procesului de filtrare glomerulară descriem sumar circulaţia în rinichi (fig. 75).

Rinichiul este un organ vascular (fig. 71, 72). Glomerulul renal este dotat cu două arteriole — aferentă şi eferentă. Calibrul mai larg al arteriolei aferente, distanţa scurtă între aorta abdominală şi rinichi, realizează o condiţie importantă pentru buna funcţionare renală şi anume — o presiune mult mai mare

Scanned with OKEN Scanner

în capilarele glomerulare (75 mm Hg) decît în capilarele tisulare, unde presiunea se menține între 40 și 45 mm Hg. Prezența dispozitivului muscular în porțiunea preglomerulară a arteriolei aferente, cît și a unui sfincter pe arteriola eferentă, asigură variații continue ale debitului sanguin glomerular. El scade în

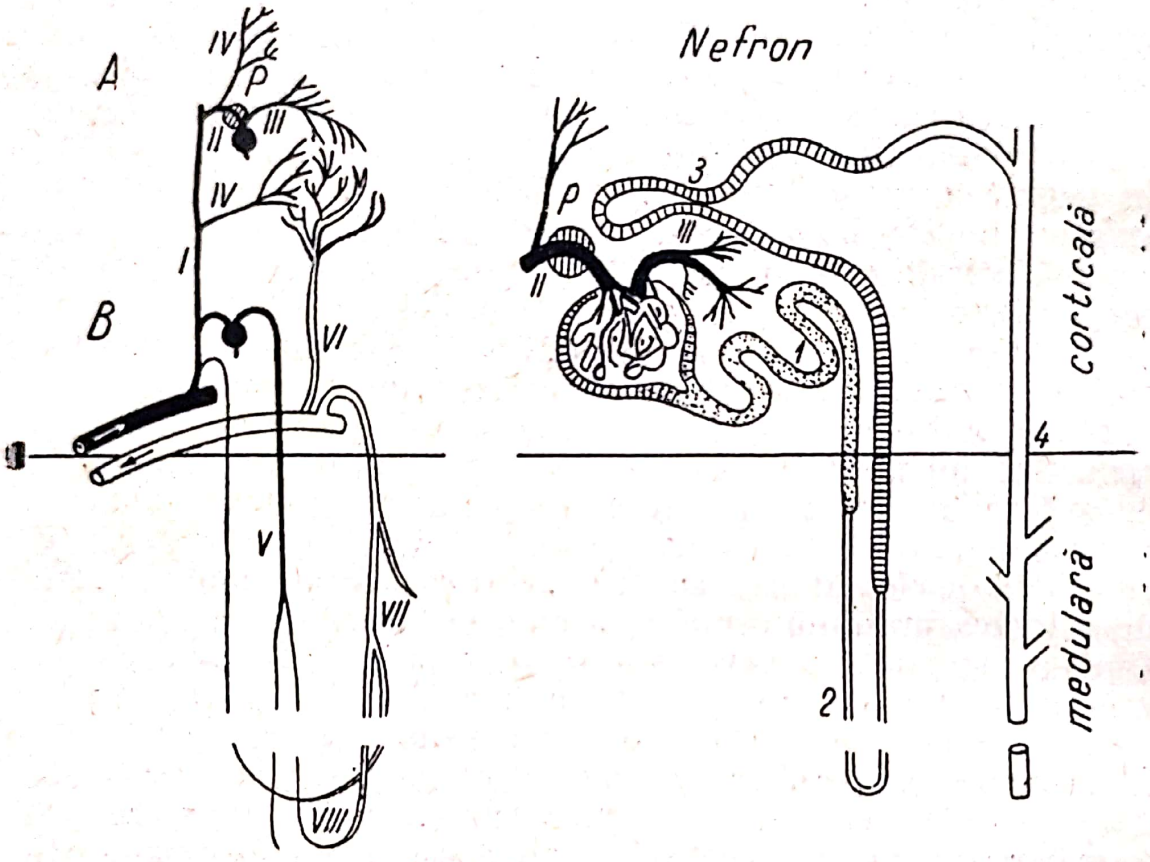


Fig. 75. — **Reprezentare schematică a irigației renale (stînga) și a nefronului (dreapta).**

A — circulația renală mare sau corticală; *B* — circulația renală juxtamedulară sau mică. *I* — Artera corticală medială. *II* — arteriola aferentă cu „Polkissen" (P). *III* — arteriola eferentă. *IV* — ramuri arteriale fără legătură cu glomerulul. *V* — arterele medulare drepte. *VI* — vena corticală radială. *VII* — vena medulară dreaptă. *VIII* — anastomoze arterio-venoase. 1 — Segmentul proximal al tubului (porțiunea principală.) 2 — ansa lui Henle. 3 — segmentul distal al tubului (porțiunea mijlocie). 4 — tub colector.

(După G. Fanconi și A. Wallgren în „Lehrbuch der Pädiatrie", Basel, 1954).

momentul constricției dispozitivului muscular al arteriolei aferente în vreme ce o constricție a sfincterului arteriolei eferente mărește filtrarea urinară, prin mărirea presiunii intraglomerulare. Arteriola eferentă, după ieșirea din glomerul se capilarizează într-o rețea ce înconjură tubii contorți și ansa lui Henle. Sîngele provenit din sistemul capilar peritubular trece apoi în

vena intertubulară, de aci în vena arciformă, ajungînd, în cele din urmă, în vena renală. Acest sistem circulator renal nu este valabil pentru toți nefronii. Circulația glomerulilor corticali diferă de cea a glomerulilor juxtamedulari. Arteriola eferentă a glomerulilor corticali este mult mai strîmtă decît a celor juxtamedulari, realizînd astfel o presiune de filtrare mai mare. Ea nu se capilarizează într-o rețea peritubulară, ci se ramifică într-o serie de vase (10—12), care, după ce descriu o buclă în medulară, se varsă direct în vena interlobară. Vasele care fac legătura între arteriola eferentă și vena interioară poartă numele de *vasa recta*, descrise de către Trueta (30). Grație acestor *vasa recta*, sîngele trece direct, fără a întîlni o rețea capilară, din sistemul arterial în cel venos. Acest dispozitiv face parte din sistemul de anastomoze arteriolo-venoase, care se deschid în cazul unei suprimări temporare a circulației corticale. Glomerulii corticali primesc în mod normal cea mai mare cantitate de sînge, în vreme ce glomerulii juxtamedulari primesc o cantitate redusă, încît se poate socoti că funcția renală este îndeplinită în cea mai mare parte de ghemurile corticale.

În unele condiții, ca în șocul prin strivire, șocul adrenalinic etc. apare o ischemie corticală renală, cu deschiderea anastomozelor arterio-venoase ale glomerulilor juxtamedulari, prin care sîngele este derivat, evitînd sistemul capilar (fig.75).

Anastomozele arterio-venoase renale nu se limitează numai la cele descrise de Trueta pentru glomerulii juxtamedulari. S-au descris scurt-circuite arterio-venoase și în țesutul conjunctiv al sinusului renal. Într-adevăr, din artera sinusului pleacă vase care se varsă direct în venele peretelui bazinetal. Vasele acestea însă au un perete fin, capilar. De asemenea, în corticala renală sînt anastomoze între artera și vena renală, ca și între glomerulii superficiali și vasele capsulei fibroase. Datorită acestor multiple căi derivative și a structurii vasculare a glomerulilor se poate întrevedea rolul important al funcției renale pentru organism.

Modificarea debitului sanguin este determinată, atît de funcționarea dispozitivului muscular al arteriolei aferente, cunoscut sub numele de pernița polară, cît și de imbibarea celulelor epitelioide situate pe arteriola aferentă (vezi fig. 71 și 73). Pentru Goormaghtigh (12, 13) aceste celule-epitelioide ar funcționa ca mecano- și chemoreceptori, acționînd apoi, fie direct pe fibrele netede ale perniții polare, fie pe cale hormonală sau nervoasă. Același autor susține că la hipertensivi se găsesc pernițe polare mult mai multe. Fie într-un fel, fie într-altul,

Scanned with OKEN Scanner

impulsurile percepute de *macula densa* şi transmise la dispozitivul muscular al arteriolei aferente modifică debitul sanguin glomerular. Se poate spune deci că circulaţia în rinichi şi îndeosebi presiunea de filtrare a sîngelui sînt condiţionate de rezistenţa întîmpinată de scurgerea arteriolară a sîngelui. Un alt factor deosebit ce influenţează procesul renal de filtrare este suprafaţa capilarelor glomerulare şi grosimea membranei bazale a capilarelor glomerulare. Exsudatele inflamatoare, procesele descuamative endoteliale, trombozele capilare şi îngroşările membranei bazale, sînt factori care compromit procesul de filtrare renală în cursul glomerulo-nefritelor şi în sclerozele renale.

În afară de aceasta, un factor de seamă în filtrarea renală este viteza circulaţiei sanguine, care în mod obişnuit este direct proporţională cu presiunea vasculară. Se produce totuşi un uşor decalaj în favoarea vitezei de circulaţie, lucru care reprezintă o adaptare funcţională la condiţiile anatomice speciale ale ghemului renal, a cărui rezistenţă este minimă şi care la o creştere mare a presiunii ar ceda. De la o anumită presiune în sus (80 mm Hg), viteza sîngelui creşte lent pînă la presiunea de 180 mm Hg, după care creşterea vitezei devine mai accentuată. S-ar părea că această reglare — al cărei mecanism intim nu este cunoscut — ar depinde de variaţiile de calibru ale arteriolei aferente care menţine în ghem aceeaşi tensiune, în timp ce viteza de circulaţie creşte. Prin acest sistem de autoreglare, presiunea sanguină din ghemul renal este independentă de presiunea arterială din circulaţia generală. Presiunea constantă glomerulară depăşeşte numai foarte puţin presiunea lichidului interstiţial. Ea scade brusc în venele arcuate şi în capilarele peritubulare. Totuşi, dacă presiunea în vene sau uretere creşte, presiunea lichidului interstiţial creşte şi ea, producînd o scădere puternică a filtrării glomerulare. Acest fapt explică patogenia afecţiunilor glomerulare ascendente şi descendente. Edemul interstiţial renal provoacă o hipertensiune intrarenală (23, 37) care comprimă vasele renale. Limfaticele medulare sînt primele care suferă, din care cauză scade puterea de concentrare renală. Apare o poliurie în loc de anurie „poliuria nefrozei interstiţiale" (Zollinger). Numai în momentul în care sînt comprimate şi ansele glomerulare prin edem interstiţial scade filtrarea şi poliuria este urmată de anurie. În acest fel se poate spune că semnul clinic al nefritei interstiţiale este incapacitatea rinichiului de a concentra, în timp ce puterea de diluţie este păstrată. În realitate, acest semn este caracteristic pentru leziunea nefronului terminal. Astfel, sindromul nefronului terminal este diametral opus sin-

Scanned with OKEN Scanner

dromului renal extrarenal în care rinichiul concentrează bine, dar nu poate dilua.

d) **Funcţia tubulară.** Am văzut pînă acum rolul glomerulilor în buna funcţionare a rinichiului. O acţiune nu mai puţin importantă o au tubii renali. Fără îndoială că modificările filtrării glomerulare produc alterări în funcţia tubulară care au răsunet

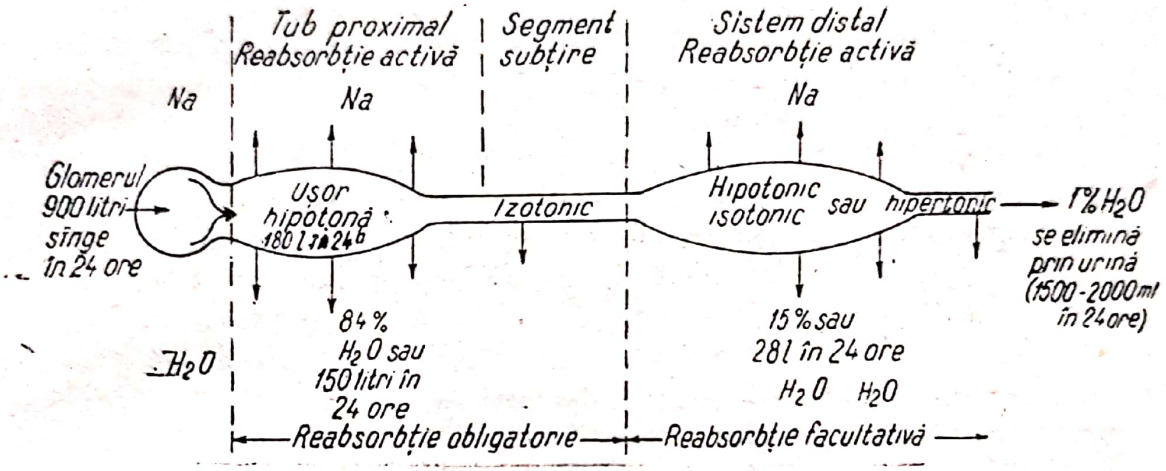


Fig. 76. — Schema reabsorbţiei de sodiu şi de apă (*după Smith*).

mare asupra economiei hidro-electrolitice. Bland (4) socoteşte că debitul urinar de cele mai multe ori nu este expresia reală a funcţiei renale (20). Într-o serie întreagă de boli renale, debitul urinar este normal, în timp ce balanţa hidro-electrolitică a organismului este profund alterată. Debitul urinar poate să varieze de la oligurie sau chiar anurie pînă la poliurie, în funcţie de filtrarea glomerulară sau de reabsorbţia tubulară şi în funcţie de trecerea apei din sectorul extracelular către cel celular şi invers.

Pentru a înţelege mai bine modificările debitului urinar, ca şi pe cele ale volumului lichidian, ale presiunii osmotice sau ale repartiţiei electrolitice, prezentăm cîteva date privitoare la resorbţia de sare şi apă în nefron. Am spus, resorbţie de sare, însă trebuie să subliniem faptul, înrădăcinat azi în fiziologie, că, din punct de vedere al echilibrului electrolitic, Na^+ este un ion indispensabil, pe cînd Cl^- este indiferent fiziologic. Se ştie că într-un efort muscular, sînt înlocuiţi bicarbonaţii cu lactaţi, iar în intoxicaţia cu cetoacizi, anionul este înlocuit de diverşi compuşi. Mai mult decît atît, experimental s-a arătat că înlocuindu-se Cl^- plasmatic cu sulfat, ţesuturile nu suferă.

Chiar şi procesele de eliminare sînt diferite pentru Cl^- sau pentru Na^+. Toate procesele de resorbţie sau de eliminare de Na^+ se fac cu ajustări hidrice.

Scanned with OKEN Scanner

În tubul renal, apa este reabsorbită pasiv și activ. Reabsorbția pasivă a apei se face, parte în tubul contort proximal, parte în ansa subțire—așa cum se vede în figurile 76 și 77—și uneori chiar în tubul distal. Reabsorbția activă a apei se face în tubul distal, din care cauză urina colectată de aici este hiper-

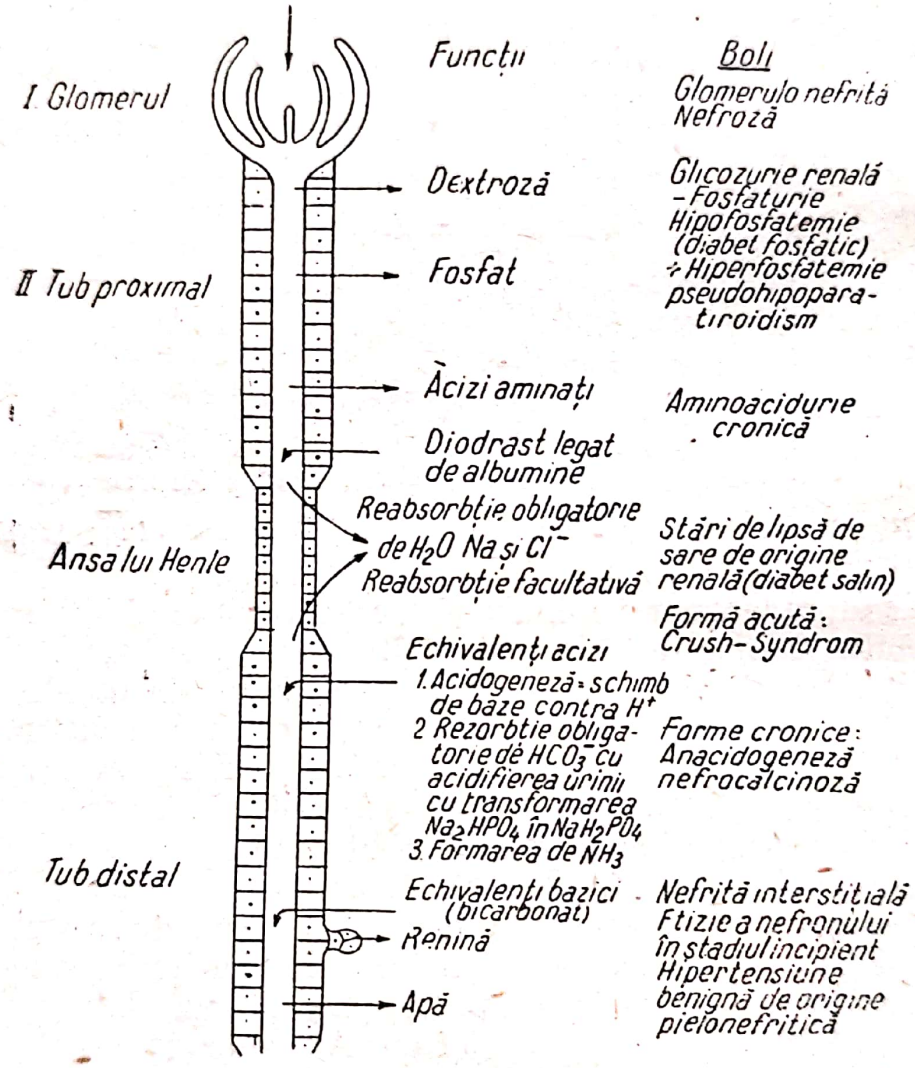


Fig. 77. — Expunere schematică a nefronului și unele dintre funcțiile și bolile sale (*după Fanconi*).

osmotică. În tubul proximal se reabsoarbe aproape 85% din apa și Na filtrat în glomerul. Reabsorbția sodiului în tubul proximal, spre deosebire însă de apă, este un proces activ. Ea continuă chiar în ciuda unei concentrații sanguine mari (22), deplasînd „pasiv" o parte din apa filtrată, încît reabsorbatul tubului proximal este izoosmotic cu plasma. Difuziunea apei în tubul

contort proximal şi în ansa subţire se datoreşte necesităţii de a păstra normal raportul osmotic urină/plasmă.

Dacă se suprimă reabsorbţia activă a sodiului din tubul proximal, ia naştere o diureză bogată în sare, cunoscută sub numele de „diureză osmotică" (Rappaport şi Brodsky). Ea nu poate fi corectată de funcţia tubului distal. Prin deplasarea sării în tubi, reabsorbţia, pasivă a apei în tubul proximal este împiedicată şi, în acest fel, o dată cu sodiul şi clorul se elimină şi o cantitate mare de apă.

La om, diureza osmotică poate fi observată după administrarea de glucoză sau de manitol. Pe cînd în tubul proximal se absoarbe activ o cantitate mare de sodiu cu un gradient de concentraţie mic, dintr-un volum mare de lichid, în tubul distal se resorb mici cantităţi de sodiu la un gradient de concentraţie mic, dar şi cu un volum lichidian minim. Din această cauză, urina în tubul proximal este hipotonă, iar în ansa subţire este izoosmotică, în timp ce după reabsorbţia activă de apă din tubul distal apare o urină mai concentrată decît plasma. Între aceste două segmente, tubul contort proximal şi tubul contort distal, se află ansa subţire care ar avea un rol pasiv de restabilire a echilibrului osmotic dintre plasmă şi lichidul tubular. Procesul de reabsorbţie apoasă din tubi este în raport invers cu concentraţia osmotică a urinii tubulare (Smith).

Aproximativ 85% din apa filtrată în ghem se resoarbe în tubul proximal şi ansa subţire, ca o consecinţă a reabsorbţiei active de electroliţi şi de glucoză. Trecerile pasive ale apei înapoi în plasmă, reechilibrează raportul osmotic u/p la cifra 1. Această reabsorbţie pasivă a apei în tubul proximal şi ansa subţire este denumită de Smith „obligatorie" pentru menţinerea echilibrului osmotic şi hidric al organismului.

Pe lîngă resorbţia „obligatorie" a apei, am arătat că există o resorbţie activă care este dependentă de acţiunea hormonului antidiuretic, a hormonului cortexului adrenal etc.

Resorbţia activă a apei cuprinde 15—20% din apa filtrată în ghem. Acest proces este localizat în tubul contort distal şi a fost denumit de Smith „resorbţie facultativă". Suprimînd resorbţia facultativă, diureza este mare şi izoosmotică, pe cînd în cazul unui exces funcţional al tubului distal diureza este mică, iar urina hipertonă. La acest nivel este resorbit activ şi sodiul, însă în anumite limite. În genere, se socoteşte că resorbţia sodiului se face activ proximal în proporţie de 4/5 şi distal 1/5, pe cînd apa este resorbită pasiv proximal 85% şi activ distal 15—20%.

Scanned with OKEN Scanner

Reabsorbţia sodiului se află sub directa dependenţă a hormonilor cortexului adrenal şi îndeosebi a aldosteronului.

Repartiţia reabsorbţiei de sodiu între tubul proximal şi cel distal ar fi doar efectul unui gradient de concentraţie prea mic în segmentul proximal, lucru ce ar permite unei cantităţi de 15—20% de sodiu să ajungă în tubul contort distal, care în aceste limite resoarbe activ şi corectează depăşirea funcţională a sistemului proximal. În acest fel, oricare segment tubular se află angajat totdeauna într-o reabsorbţie maximală, condiţionată de compoziţia urinii în diferite segmente tubulare.

Procesul de reabsorbţie proximală este aproape direct proporţional cu procesul de filtrare glomerulară. Reabsorbţia proximală este condiţionată şi de concentraţia osmotică a plasmei. Resorbţia de Na şi de apă din tubul distal este o corectare activă a debitului şi a concentraţiei urinare. Numai la acest nivel, hormonii îşi exercită acţiunea lor facultativă. În figurile 76 şi 77 se poate observa felul cum se reabsorb sodiul şi apa în tubul renal.

Lipsa hormonului antidiuretic hipofizar dă naştere la o cantitate mare de urină hipoosmotică — diabet insipid. În prezenţa hormonului antidiuretic, reabsorbţia facultativă de apă este activată, producîndu-se astfel o urină hipertonă.

Trebuie subliniat faptul că procesul activ de reabsorbţie distală se exercită îndeosebi în cazul cînd fluxul urinar este scăzut. Rezumînd, putem spune că debitul urinar este crescut cînd reabsorbţia proximală este scăzută, cînd ajustările hidrice pasive ale ansei subţiri sînt insuficiente sau cînd lipseşte hormonul antidiuretic.

Hormonul antidiuretic nu poate influenţa diureza osmotică — diureza proximală — produsă prin glucoză, manitol, uree, clorură de sodiu, nefiind în măsură să activeze reabsorbţia distală decît în limitele strîmte ale unui debit urinar normal. În general, hormonul antidiuretic măreşte concentraţia şi scade volumul urinii hipertone, măreşte excreţia de Cl şi de sodiu, (8, 25). El ar produce şi o redistribuţie a lichidelor organismului, aducînd astfel perturbări nu numai în filtrarea glomerulară, ci şi în echilibrul balanţei hidro-minerale.

Sodiul se elimină prin urină ori de cîte ori creşte debitul de filtrare, ori de cîte ori încărcarea tubului distal este prea mare şi ori de cîte ori reabsorbţia activă proximală este insuficientă prin lipsa hormonilor cortexului adrenal (12, 24) şi îndeosebi a aldosteronului.

Scanned with OKEN Scanner

O creștere a debitului de filtrare renal, și o dată cu el a diurezei, apare ori de cîte ori se administrează soluții cloruro-sodice hipertone sau hipotone.

S-a arătat că diureza apoasă apare la un interval mare după hidratarea plasmei. Diureza este mai tîrzie cînd hidratarea s-a făcut pe cale digestivă și apare mai repede cînd administrarea de lichide s-a făcut pe cale intravenoasă.

Acest timp scurs între apariția celei mai mari diluții sanguine și celei mai mari diureze a fost socotit, de unii autori, ca fiind necesar catabolizării hormonului antidiuretic din sînge. Timpul de apariție a diurezei apoase este însă în raport invers cu starea de hidratare sau de deshidratare a organismului. Cu alte cuvinte, activitatea tubului distal este strîns legată de gradul de hidratare a țesuturilor și ca atare și de hormonul antidiuretic. Diureza apoasă este neinfluențată de denervare, dar, în aceste condiții, este influențată de hormonul antidiuretic. Stimulii diverși, emoțiile, eforturile mari, frigul, adrenalina, anestezicele, provoacă o diminuare a diurezei. Acest efect dispare la animalele posthipofizectomizate (O'Connor și Verney).

În echilibrul electrolitic, funcția tubulară intervine și prin eliminarea de potasiu. Potasiul are în mod normal un clearance mai mic decît debitul de filtrare. El este resorbit în tubul proximal și excretat în cel distal. Excreția de K este însă independentă de fluxul urinar, atîta vreme cît acesta nu depășește 0,5 ml/minut (16, 25). Datorită acestei funcții, tulburările renale sînt urmate, în genere, de hiperpotasemie, care poate fi tot atît de temut ca și hipopotasemia. Numai în ultimul timp, s-au descris și cazuri de hipopotasemie la renali (Seyers), sindrom pe care Conn (8) îl identifică în 1955 cu sindromul denumit de dînsul „aldosteronism primar" datorit unei tumori de corticosuprarenală ce secretă în exces aldosteron.

RINICHIUL ȘI ECHILIBRUL ACIDO-BAZIC AL PLASMEI ȘI AL URINII

Am arătat mai sus că, din punct de vedere fiziologic, Cl^- este un ion indiferent, în timp ce Na^+ are o importanță deosebită în menținerea echilibrului electrolitic al apei și pH-ului umoral.

Necesitatea păstrării unui pH umoral normal impune diferitelor organe anumite activități. Excesul de CO_2 este eliminat în cea mai mare parte prin plămîn, în timp ce bicarbonații se elimină numai pe cale renală. Un individ în activitate zilnică

Scanned with OKEN Scanner

obişnuită produce peste 20 moli pe zi de CO_3H_2. O parte din bicarbonat este blocată de diferiţii acizi rezultaţi din arderea protido-lipidică. S-a arătat că pentru neutralizarea fosforului rezultat din arderea a 100 g de proteine sau de lipide (fosfolipide) sînt necesari 50 mEq bază (Na) la un pH de 7,4 (normal). Dacă la aceasta adăugăm că pentru neutralizarea sulfatului rezultat din arderea a 100 g de proteine este nevoie de aproape 60 mEq bază, ne convingem de rolul important jucat de sodiu în organism în menţinerea pH-ului sanguin.

Carnea ingerată conţine bicarbonat, însă arderea ei necesită un plus de baze variabil între 50 şi 100 mEq/zi pentru un pH normal.

În cazul cînd pH-ul umoral scade [acidoză (23, 26) : acidoza diabetică, exces cetozic (18), acidoza nefritică (18)] este nevoie de o cantitate mare de baze pentru neutralizarea acizilor liberi. S-a arătat că în mod obişnuit se elimină între 10 şi 30 mEq acizi liberi pe zi şi între 30 şi 50 mEq acizi combinaţi cu amoniac. În acidoza diabetică creşte, atît eliminarea acizilor liberi (70—100 mEq), cît şi a acizilor combinaţi (pînă la 500 mEq/zi). De aceea se poate spune că prin metabolism se eliberează aproape 50 mEq acizi/zi, iar în acidoză 500 mEq/zi.

În nefrite scad eliminările (21), atît ale acizilor liberi, cît şi ale celor combinaţi cu amoniacul. Acest lucru se poate întîmpla şi la acidozele avansate diabetice o dată cu apariţia unei insuficienţe a nefronului inferior şi cînd se elimină bicarbonaţi de sodiu, dînd naştere unui diabet cloruro-sodic.

În filtratul glomerular, bazele sînt echilibrate de acizi, prin raportul acid carbonic/bicarbonat. Rinichiul poate funcţiona între un pH urinar de 4,8 şi 8,2. El nu poate elimina acizii liberi, chiar sub formă de anioni, sub un pH de 4,8. În aceste condiţii, rinichiul economiseşte bazele, încît prin urina cu aciditate maximă se elimină aceeaşi cantitate de bază ca şi în cazul cînd ar avea un pH = 7. Baza economisită de organism este sodiul, cea mai mare parte fiind reabsorbită, aşa cum am arătat mai sus, în segmentul proximal, iar o altă parte în tubul distal, unde urina se acidifică din această cauză.

În cazul deshidratărilor, rinichiul contribuie la menţinerea pH-ului umoral prin trei mecanisme : 1) schimbarea reacţiei urinii, 2) secreţia de amoniac şi 3) eliminările de baze minerale (sub formă de bicarbonat).

Pentru menţinerea unui pH normal în lichidul extracelular, ionii bazici sînt reabsorbiţi de celulele tubilor. La această acti-

Scanned with OKEN Scanner

vitate a tubilor se mai adaugă şi secreţiile de hidrogen-ioni şi de ioni de amoniu.

Secreţia tubulară de hidrogen-ioni sau de ioni de amoniu se datoreşte acţiunii unor enzime din celula tubulară :

a) anhidraza carbonică pentru H^+ şi

b) glutaminaza pentru amoniu (glutaminaza hidratează acidul glutamic eliberînd amoniul).

În acest fel, pH-ul urinar apare ca o consecinţă a activităţii diverselor segmente tubulare. Amoniogeneza tubulară a fost socotită ca atingînd 400 mEq în 24 de ore. Această cantitate este capabilă să neutralizeze 16 g clor. Tubii secretă nu numai H^+, amoniu, ci şi CO_3H_2. Eliminarea CO_3H_2 prin urină este identică, atît în acidoză, cît şi în alcaloză, datorită difuzibilităţii mari a CO_2, care-l face să fie uniform răspîndit în ţesuturi, în plasmă şi în urină. În legătură cu aceasta s-ar putea scrie, după Smith, ecuaţia următoare :

$$(CO_2)/u(CO_2)p = 1.$$

Dacă ţinem seamă acum de reacţia în echilibrul $CO_3H_2 \rightleftarrows CO_2 + H_2O$, se poate scrie pentru plasmă şi urină raportul $\frac{CO_2}{(H^+) + (CO_3H^-)} = K$.

De aici se poate vedea că tubii acidifică urina, atît prin H^+, cît şi prin CO_3H^-. Acidificarea urinii s-ar face, după unii, prin schimburi ionice, şi anume prin reabsorbţia tubulară de ioni bazici şi eliminare de ioni acizi. Acest proces ar fi neinfluenţat de cantitatea de ioni din urina tubulară, însă H^+ ajunşi în lichidul tubular se unesc cu CO_3H^- şi dau naştere la CO_3H_2. Acesta din urmă, fiind extrem de difuzibil, trece în sînge. În acest fel, cantitatea de H eliminată creşte şi este cu atît mai mare, cu cît urina are o cantitate mai mare de tampon fosfat şi de creatinină. Deci H^+ pot reveni în sînge sub formă de CO_3H_2, dar şi CO_3H_2 din celulele tubulare constituie o sursă de H^+.

În cortexul renal se găseşte o enzimă, anhidraza carbonică, care catalizează transformarea H^+ şi CO_2 în CO_3H_2. Dacă acţiunea carboanhidrazei este blocată, de exemplu prin administrare de sulfanilamidă, urina se acidifică, iar plasma tinde către un pH acid. Cantitatea de H^+ din urină poate fi cu atît mai mare, cu cît aceasta conţine o cantitate mai mare de substanţe-tampon. Astfel s-a arătat că, în unele acidoze, secreţia de acid este mult mai mare decît cantitatea de acid filtrată de către glomerul. Prin aceasta se confirmă existenţa unui transfer ionic tubular,

Scanned with OKEN Scanner

transfer care la om funcționează cu un ritm de 0,333 mEq acizi titrabili eliminați pe minut prin urină.

În menținerea echilibrului acido-bazic al lichidului extracelular, rinichiul intervine nu numai prin schimbul ionic, ci și prin eliminarea bicarbonatului de sodiu și a amoniului. În mod normal se elimină o cantitate mică de bază, aproximativ 2 mM în 24 de ore. Din această cifră reiese că 99,5% din CO_3H^- este reabsorbit. Numai în ingestiile mari de bicarbonat crește eliminarea urinară, tot așa cum crește în insuficiența corticosuprarenală și în insuficiența funcțională a nefronului inferior. Procesul de reabsorbție masivă a bicarbonatului în tub este diferit în diversele segmente. În tubul proximal se resorb izohidric 4/5 din cantitatea filtrată, în timp ce în tubul distal se reabsoarbe restul de 1/5, reabsorbția fiind favorizată de acidificare și de anizohidria din acest segment al nefronului. Resorbția proximală de CO_3H^- depinde de filtrarea glomerulară, fiind simultană cu reabsorbția de apă și este de patru ori mai mare decît în tubul distal, unde reabsorbția de CO_3H^- este independentă de reabsorbția de apă, ea fiind datorită unui transfer de hidrogen-ioni. Se observă de aci că diureza este strîns legată de capacitatea de filtrare glomerulară și de reabsorbția din tubul proximal.

În prezența unui exces de clor, reabsorbția tubulară scade și concomitent cu clorul, se elimină și o cantitate mai mare de bicarbonat. În cazul unei alcaloze, scade excreția de sodiu și de Cl; urina este totuși acidă. Numai administrarea unei soluții cloruro-sodice mărește eliminarea de Cl și CO_3H^-.

Excreția de sodiu scade în cazul scăderii filtrării glomerulare (în deshidratări) prin cantitatea mică de CO_3H^- ce ajunge în tubul distal. În acest fel se produce urina acidă a oliguriilor și a oligo-anuriilor întîlnite în acidozele deshidratărilor, în colaps, în șocul decompensat etc. (24, 33, 37). Excreția de amoniu, care normal e de 30—50 mEq/zi, crește în acidoză, așa cum am arătat, pînă la 400—500 mEq. Amoniogeneza s-ar datori prezenței în rinichi (în ultimele 2/3 ale tubului distal) a unor oxidaze aminoacide, care ar dezamina o parte din acizii aminați ajunși în rinichi (acid aspartic, leucină, glicină, alanină). Între amoniogeneză și procesul de reabsorbție tubulară ar exista o strînsă corelație realizată prin dezaminarea oxidativă a acizilor aminați, dezaminare ce intră în ambele procese.

Orice tendință la acidoză, reducînd cantitatea de bicarbonat din tubul distal, ar constitui, după Sartorius, Reammert și Pitts, stimuli pentru amoniogeneză. Aceasta apare ca un proces

continuu, necesar echilibrării pH-ului umoral, prezentînd însă exacerbări în cazul acidozelor.

În deshidratările ajunse în stadiul acidotic, funcția nefronului terminal este blocată. Este cunoscut că, în orice acidoză, oxidările tisulare sînt împiedicate prin scoaterea din activitate a acceptorilor de hidrogen. În cazul deshidratărilor, acidoza blochează funcția celor două enzime tubulare. De aceea, din cauza lipsei de amoniac, sarcina de a neutraliza, într-o cantitate echivalentă, clorul rămas în exces, îi revine sodiului din lichidul extracelular.

În felul acesta, scoaterea din funcție a nefronului terminal va da naştere unui veritabil diabet cloruro-sodic. Din cauza aceasta apare, în deshidratarea prin acidoză (vezi deshidratările comei diabetice) sau în acidoza deshidratărilor, o nouă spoliere a organismului în sodiu, cu alte cuvinte o nouă accentuare a deshidratării şi a acidozei.

Tulburarea funcțională a tubului renal are un puternic răsunet asupra echilibrului ionic al întregului organism.

Deshidratarea acidotică ia naştere în urma pierderii excesive de sodiu (20, 28), aşa cum am arătat, în acidoza diabetică, în carențe, în anoxiile de diferite origini, în hemoragii, în efortul fizic exagerat, în insuficiența renală, în ingerarea mare de cloruri de amoniu sau de clorură de calciu. De asemenea, pierderile digestive de sodiu — prin diaree, prin fistule biliare sau pancreatice—pot provoca deshidratări care la rîndul lor accentuează dezechilibrul ionic al umorilor. Acestui stadiu îi urmează o trecere intracelulară de sodiu şi de apă, precum şi o eliminare crescută de potasiu. În aceste cazuri de acidoză, terapeutica de înlocuire trebuie să țină seama de lipsurile de sodiu, de clor, de potasiu şi de fosfați. Din datele expuse reiese că, indiferent de punctul de plecare—acidoză sau deshidratare—la un anumit moment, tabloul clinic este cel al unei deshidratări mari cu acidoză, iar tratamentul trebuie să corecteze, atît deshidratarea şi acidoza, cît şi cauza lor.

Deshidratările se pot însoți şi de alcaloză, ca în pierderile mari de suc gastric prin vărsături, cînd în urină, rămîne sodiul în exces (27).

În drenajele gastrice absorbante, instituite în tratamentul distensiei intestinale din pareze şi ocluzia intestinală, se nasc deshidratări cu alcaloză. Din cercetările lui Darrow, în asemenea cazuri, potasiul iese din celulă şi trece în spațiul extracelular. Sodiul extracelular pătrunde — în parte — în celulă, ca să înlocuiască lipsa potasică.

Scanned with OKEN Scanner

În terapeutica de echilibrare a acestei deshidratări se va ține seamă de deficitul potasic și se vor administra soluții bogate în potasiu. În cazul cînd alcaloza persistă, organismul face o „ajustare biologică" printr-o eliminare crescută de potasiu. Modificările funcției renale intervin în deshidratări prin corectarea echilibrului acido-bazic al umorilor.

e) **Factorii neuro-hormonali. Sistemul nervos.** Smirnov a arătat încă de mult prezența fibrelor nervoase și a celulelor ganglionare în rinichi. Fibrele nervoase renale se termină într-un reticul sincițial la periferia nefronului (descris de Philip Stohn) ce intră în contact cu protoplasma celulelor, din diversele segmente ale acestuia.

În acest reticul nervos se află celule care secretă acetilcolină, histamină sau acid adenilic, adică substanțe cu rol în transmiterea influxului nervos la nivelul diverselor sinapse. Reticulul nervos al nefronului ar realiza în rinichi veritabile joncțiuni intertisulare (7). Ele formează un reticul continuu între celulele tubulare și peritubulare ale rinichiului, care s-ar asemăna cu joncțiunile umorale neuro-musculare.

Unitatea morfologică intertisulară, realizată cu ajutorul reticulului nervos sincițial, nu este un atribut numai al rinichiului, ci aparține organizării generale a organismului animal. Unitatea intertisulară are corespondent în unitatea funcțională a țesuturilor legate solidar prin sincițiul reticulului nervos. Conexiunile morfo-fiziologice intertisulare sînt reprezentate prin joncțiuni variabile ca organizare și structură. Prezența joncțiunilor intertisulare creează răspunsul unitar al organismului sub acțiunea coordonatoare a sistemului nervos.

În afara reticulului nervos terminal, rinichiul ar beneficia de prezența unor dispozitive cu rol deosebit în reglarea sa funcțională. Astfel au fost descrise o serie de celule epitelioide și anume :

1. „pernița polară" (fig. 75);
2. corpusculii Goormaghtigh, formați din grămezi de celule mici cu nucleu tahicromatic, dispuse în unghiul format de arteriola aferentă și arteriola eferentă a ghemului renal;
3. *macula densa*, situată în canaliculul renal intermediar, în porțiunea care vine în contact cu arteriola aferentă, și anume în contact direct cu pernița polară (vezi fig. 73). Goormaghtigh socotește că *macula densa* ar juca rolul unei plăci sensibile care ar intercepta variațiile debitului urinar și ale compoziției urinii. Aceste impulsuri sînt transmise perniței polare, care, modelînd debitul sanguin, reglează cantitatea și proprietățile

fizico-chimice ale urinii. Corpusculii lui Goormaghtigh transmit impulsurile presoare în circulația sanguină, modificînd și pe această cale debitul renal. Dispozitivul neuro-mio-arterial (fig.73) juxtaglomerular fiind în imediată apropiere anatomică de *macula densa*, întreg acest aparat neuro-mio-epitelial ar modela funcția nefronului. Raportul anatomic și funcțional dintre neuroreticulul renal și sistemul de celule epitelioide descris mai sus este încă necunoscut.

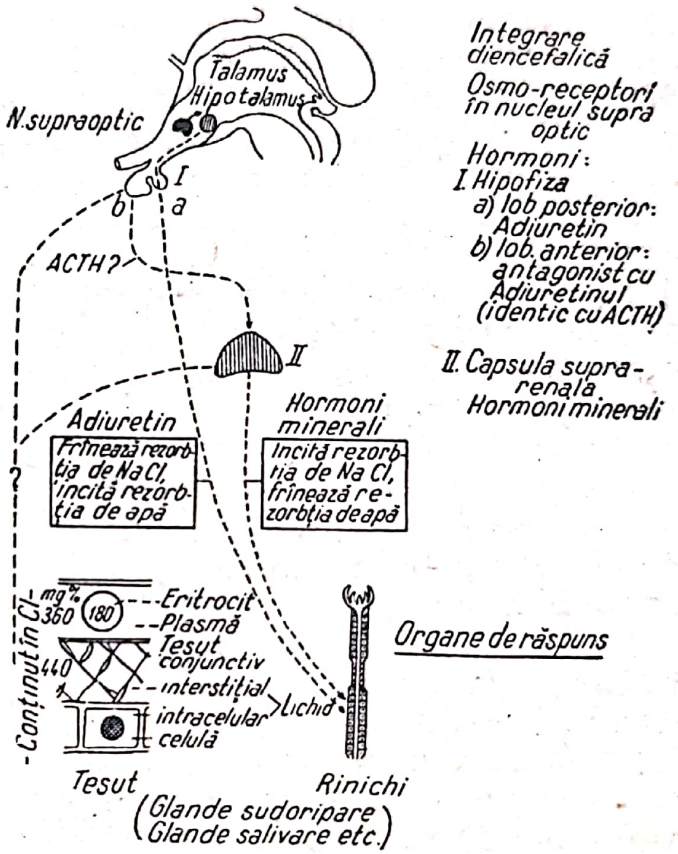


Fig. 78. — Reglarea apei și a clorurii de sodiu (*după* **Fanconi**).

Acest sistem nervos renal se continuă în afară cu fibre ce fac parte din simpatic și parasimpatic și prin care este pus sub conducerea sistemului nervos central. Dependența funcției renale de sistemul nervos, modelată în raport cu nevoile organismului, poate fi dovedită prin probe experimentale. Astfel, Lichtwitz (17, 18) descrie apariția unei fosfaturii și a unei urini alcaline în cazul secționării unilaterale a splanhnicului; pH-ul urinar devine din ce în ce mai mare, alcalin. Excitația simpaticului aduce după sine o creștere a conținutului de sare din urină și ca atare reacția urinii devine mai acidă. Acidificarea urinii obținute prin excitarea simpaticului abdominal s-ar datori, nu numai eliminării crescute de NaCl, ci și inhibării procesului de amoniogeneză (A. Ellinger și Hirt citat de Smith).

Bîkov (3) și Alekseev-Berkman au condiționat reflex diureza. Creșterea sau scăderea diurezei a putut să fie realizată experimental prin crearea reflexelor condiționate. În acest mod, experiențele lui Bîkov și ale colaboratorilor săi (3.1.31)

au arătat rolul pe care scoarța cerebrală îl are în reglarea funcției renale. Lobectomia frontală realizată de A.N. Sovetov (22) a produs modificări ale diurezei apoase. În stările nevrotice (31) se observă variații anarhice ale diurezei. Creșterea sau scăderea diurezei pot fi realizate și pe cale hormonală. Hormonul antidiuretic hipofizar, hormonul diuretic al lobului anterior, dezoxicorticosteronul, hormonii tiroidieni, insulina, hormonii sexuali, hormonii paratiroidieni iau parte activă la reglarea diurezei (fig. 78). Asupra mecanismului de lucru al acestor hormoni nu insistăm, deoarece este dezbătut pe larg la capitolul: „Apa și glandele endocrine".

Reglarea nervoasă sau neuro-hormonală a diurezei pare în cele din urmă să se exercite prin intermediul neuroreticulului terminal intrarenal. Însăși influența vagală sau simpatică asupra diurezei s-ar produce tot prin intermediul sincițiului neuro-hormonal renal, care ar face să apară la nivelul rinichiului, în afara altor substanțe, și o substanță antidiuretică.

★

Cu aceste date preliminare privind anatomia și fiziologia renală ajungem la problema propriu-zisă a acestui capitol la rolul rinichiului în metabolismul apei și al sării.

Este cunoscut faptul că apa totală a organismului ca și sarea sînt menținute în limite constante. Variațiile cantitative la individul sănătos sînt prompt echilibrate de intervenția funcțională renală sau de intervenția extrarenală de eliminare a apei și a sării. Conținutul în apă al organismului variază de la individ la individ, în funcție de o serie de factori printre care și de vîrstă.

Gradul de imbibiție tisulară, la diferite persoane, ar putea fi evaluat prin cantitatea de urină eliminată în urma administrării unui diuretic. Astfel, indivizii cu un conținut apos tisular mai mare vor răspunde cu o diureză maximă.

Balanța hidrică este păstrată chiar cînd se administrează o cantitate mare de apă și de sare, căci plusul lichidian sau electrolitic este eliminat prin intervenția rinichiului.

Așadar, prin diureză, rinichiul ajustează continuu conținutul hidro-salin al organismului. Diureza crește sub acțiunea unui diuretic, putînd da naștere la semne de deshidratare. Pentru a evalua cantitatea de apă pierdută de organism, se va folosi totdeauna raportul dintre greutate și cantitatea de urină, raport cu ajutorul căruia, clinicianul are posibilitatea să urmărească zilnic economia hidrică a organismului. O simplă

Scanned with OKEN Scanner

cîntărire matinală a bolnavului nu este însă suficientă, pentru că ea nu poate evidenția o diureză mai pronunțată, dată de un diuretic mercurial, deoarece după 24 de ore, efectele deshidratante ale diureticului sînt complet înlăturate.

Numai asociind cîntărirea zilnică cu măsurarea diurezei putem avea o imagine exactă a pierderilor totale de apă. Într-adevăr, pierderile extrarenale pot fi evaluate ușor dacă se face diferența între pierderea în greutate și cantitatea de urină eliminată. Uneori, pierderile extrarenale de apă întrec așa de mult pe cele renale, încît ajung chiar la o balanță hidrică negativă, așa cum se întîmplă, la lucrătorii din chesoane, la mineri sau la unii bolnavi la care după administrarea unui diuretic, se produce o puternică scădere în greutate pe care volumul urinar nu o poate justifica. În aceste cazuri, pierderile extrarenale depășesc cu mult pe cele renale. Pierderea sau reținerea de sare în organism se face cu reținerea sau cu eliminarea unei cantități de apă. Sarea difuzează în întreg spațiul extracelular. În cazul cînd organismul este invadat de sare, presiunea osmotică a sîngelui rămîne constantă. Au loc transferuri de apă din celule în spațiul extracelular al cărui volum crește, fără să-și modifice echilibrul osmotic. Există însă și posibilitatea reținerii de sare fără ca volumul lichidului extracelular sau presiunea sa osmotică să crească. În această eventualitate, sarea nu mai circulă liber în organism, ci este fixată pe proteine, din care cauză nu mai poate difuza în întreg spațiul extracelular. Sarea aceasta este lipsită de atribute osmotice, este o sare legată. Asemenea cazuri constituie așa-zisa „retenție uscată de sare", singura formă cunoscută în literatură. În ceea ce privește apa, reținerea sau eliminarea ei sînt strîns legate de soarta sării. Există însă o singură eventualitate de invadare hidrică masivă a organismului, fără reținere corespunzătoare de sare, cunoscută sub numele de intoxicație cu apă, asupra căreia vom reveni într-un capitol special. Se poate ajunge la o intoxicație cu apă prin ingestie mare pînă la 8—10 litri de apă, mai ales la bolnavii cu scleroză renală sau cu hipertensiune de origine renală. Același lucru se întîmplă după administrarea masivă de soluții hipotone care realizează un tablou clinic asemănător cu tabloul intoxicației cu stricnină. Se remarcă o hipocloremie cu scăderea presiunii osmotice sanguine și cu scăderea concentrației în sare a țesuturilor. Starea de intoxicație hidrică se poate înlătura cu ușurință prin administrarea unei soluții hipertone de cristaloide.

Scanned with OKEN Scanner

În timpul diurezei se produce o scădere a cantității de apă și de sare din organism. Dimpotrivă, administrările de sare, dezechilibrînd economia hidrică, măresc nevoile de apă ale organismului. Această creștere a cantității de sare nu provoacă o creștere a presiunii osmotice a sîngelui, din cauza trecerii apei tisulare în spațiile extracelulare. Deshidratarea celulară se traduce prin sete intensă ce se potolește doar în momentul în care echilibrul volumetric lichidian al apei extracelulare și celulare se restabilește în limitele normale. După intervenția acestui prim mecanism, urmează intervenția rinichiului care elimină surplusul de sare.

Reechilibrarea balanței hidrice și electrolitice, în cazul unei ingestii mari de sare, nu se poate face fără un aport suficient de apă. Deci, rinichiul nu va putea să înlăture tulburarea hidro-minerală creată, decît numai după ce setea a fost satisfăcută prin ingestie de apă. Și în momentul prim al dezechilibrării hidrice, create de excesul de sare, și în perioada a doua de ingestie lichidiană, presiunea osmotică sanguină se păstrează în limite normale, singurele variabile fiind volumele lichidului extracelular și ale celui celular. Datele de mai sus sînt valabile pentru individul normal. După o ingestie de sare în cantități mari, în cazul unui denutrit, copil sau adult, apare o creștere a volumului lichidian extracelular urmată de edeme, zise carențiale. Producerea acestora este favorizată și de carența proteică pe care o prezintă organismul bolnavului.

În afara acestor două elemente, modificările pe care le suferă întreaga circulație capilară aduc după ele o mărire a hidrofiliei tisulare și, ca atare, o blocare de origine extrarenală a funcției de echilibrare hidro-minerală, pe care o are rinichiul în mod obișnuit, și ea va face să apară, deși rinichiul este sănătos, o invadare lichidiană a organismului, tradusă clinic prin edeme. Oliguria este efectul modificărilor în schimburile vas-interstițiu și în hidrofilia tisulară. Activitatea renală în cazul ingestiei crescute de sare este condiționată de cantitatea de sare ce invadează țesutul conjunctiv al organismului, de cantitatea de sare preexistentă în interstițiile tisulare și de cantitatea de apă care însoțește ingestia de sare. Sarea singură poate constitui adesea un diuretic. Astfel, o serie de date de observație clinică făcute pe sugari, ca și datele experimentale, au arătat că administrarea unei anumite cantități de sare (în experiment 10—20 g pentru cîine), fără a fi însoțite de ingestie de apă, produce o activare a diu-

Scanned with OKEN Scanner

rezei şi în 24 de ore întreaga cantitate de sare ingerată se elimină complet.

Adulţii normali răspund prin diureză crescută şi scădere în greutate ori de cîte ori se administrează 30 g de sare pe zi, fără a se permite, în acelaşi timp, ingestia de apă. În cazul cînd ingestia de sare este concomitentă cu cea de apă, diureza creşte prin eliminarea surplusului de apă. În aceste cazuri există o tendinţă la reţinere lichidiană în interstiţii.

Scăderea ingestiei de apă sau pierderea mare de apă prin sudoare, diaree, vărsături, arsuri, influenţează funcţia rinichiului care elimină o cantitate redusă de urină foarte concentrată. Rinichiul economiseşte, în această eventualitate, la maximum apa organismului. Lipsa apei ingerate, pe de o parte, şi, pe de alta, pierderile hidrice şi electrolitice care se fac prin vărsături sau transpiraţii lipsesc organismul, nu numai de apă, ci şi de sare. Sarea totală conţinută în organismul adult a fost evaluată la aproximativ 150 g, dintre care 20 g ar putea fi considerată sare de depozit, care poate fi eliminată cu uşurinţă. Animalele şi copiii (sugari) ţinuţi la dietă fără sare suferă o bruscă prăbuşire ponderală. La adult s-a putut urmări cum în primele 3-4 zile ale postului de sare, se elimină prin urină încă clorură de sodiu, pentru ca, mai tîrziu, cînd surplusul sau sarea de depozit a fost eliminată, ea să nu se mai găsească în urină decît sub formă de urme. În aceste cazuri se produce totdeauna o scădere în greutate. Numai prin reclorurare, fără administrare concomitentă de apă, greutatea nu revine la normal, în schimb, reclorurarea, asociată cu ingestia de apă, restabileşte greutatea. Datele experimentale şi clinice expuse mai sus explică scăderea progresivă ponderală care urmează unei diete lipsite de sare. Această dietă aplicată bolnavilor edemaţiaţi ajunge să reechilibreze bilanţul lor hidric.

Acţiunea diuretică a dietei fără sare depinde de cantitatea de sare aflată în organism, în interstiţii. Numai diureticele purinice sau mercuriale pot realiza o diureză clorurosodică crescută, dar aceasta este totdeauna în raport cu gradul de imbibiţie şi cu cantitatea de sare care se află în ţesuturi. De altfel este cunoscut că, după administrarea repetată de diuretice mercuriale, răspunsul la diuretic devine la un moment dat minim sau chiar paradoxal de scăzut. Observaţia aceasta este valabilă, mai ales pentru bolnavii cu edeme cronice. Reintroducerea sării în alimentaţia acestor bolnavi activează diureza purinică sau pe cea mercurială. Lipsa de efect a diu-

Scanned with OKEN Scanner

reticelor se datorește faptului că organismul, după ce și-a cheltuit capitalul clorurat disponibil, se opune cu zgîrcenie oricărei noi spolieri de apă și de sare. Trebuie să ținem seama deci, în cursul tratamentului cu diuretice, de posibilitatea pe care o are organismul de a mobiliza sarea din țesuturi. Din acest punct de vedere apropiem răspunsul la diuretice de cel la șocul cu apă. Într-adevăr, răspunsul diuretic la șocul cu apă va fi cu atît mai intens, cu cît țesuturile au un capital clorurat mai mare disponibil. Întrebuințînd noțiunea de diureză îi atribuim conținutul folosit de Carl Voigt și de Nonnenbruch, adică acela de eliminare în surplus a apei și a sărurilor din organism. Astfel, cînd administrăm unui individ un litru și jumătate de apă, nu vorbim de diureză crescută, atîta vreme cît el va elimina numai 1 500 ml de urină, în schimb socotim că există o creștere a diurezei, în cazul cînd subiectul respectiv elimină încă 1—2 litri în plus.

Efectul diuretic al șocului cu apă sau al diureticelor va fi evaluat numai în funcție de plusul de lichid și de substanțe minerale stoarse din țesuturi. Am situat pe același plan diureticele mercuriale, pe cele purinice și șocul de apă, pentru că socotim că mecanismul de acțiune al acestor mijloace terapeutice este similar — toate vor avea efect numai în cazul cînd pot mobiliza apa și sarea ce îmbibă în exces țesuturile și le vor prezenta rinichiului spre eliminare. Punctul acesta de vedere, susținut de Smith, deplasează centrul problemei acțiunii substanțelor diuretice spre țesuturi, spre prerinichi, adică le atribuie o acțiune mai mult extrarenală și mai puțin renală.

De altfel, sarea ca și apa, în exces sau în minus, nu au decît un efect indirect și tardiv asupra rinichiului, silindu-l să intervină în corectarea definitivă a compoziției umorale. Astfel, cînd un surplus de apă și de sare invadează organismul, el nu modifică compoziția sîngelui, pentru că o parte din aceste substanțe sînt vărsate în interstițiile conjunctive, în stomac și chiar în intestin. Rinichiul nu poate înlătura prompt o supraîncărcare hidro-salină; el are nevoie de o prealabilă intervenție — poate chiar protectoare, dacă nu de pregătire — a țesuturilor care amortizează efectul nociv al pletorii de moment în care se află organismul. Putem vorbi de protecția renală prin factori extrarenali. Un diuretic va trebui să disloce mai întîi surplusul hidro-salin din țesutul conjunctiv pe care să-l ofere apoi rinichiului spre eliminare. Dar, rinichiul fiind un organ vascular și un fragment tisular, acțiunea diureticului nu va fi numai extrarenală, ci și renală. De altfel, nu rareori întîlnim,

Scanned with OKEN Scanner

pe lîngă o diureză mare şi o pierdere lichidiană pe cale extrarenală care poate fi evaluată făcînd diferenţa dintre greutatea corporală şi cantitatea de urină. Din cele de mai sus rezultă că diureticele pot fi împărţite, din punct de vedere al locului lor de acţiune, în renale şi extrarenale. Dacă avem în vedere însă felul diurezei pe care o provoacă, ele pot fi împărţite în trei grupe : diuretice apoase, diuretice azoturice şi diuretice cloruro-sodice.

Valorile mari ale apei libere celulare sau extracelulare, şi uşurinţa cu care apa se deplasează într-un sens sau într-altul prin membrana celulară, arată că ţesuturile sînt capabile să reţină mari cantităţi de apă şi de electroliţi. De altfel, nu avem decît să ne gîndim la bolnavii edematiaţi care pot elimina cantităţi globale foarte mari de apă. Şi toate aceste reţineri hidrice tisulare se fac fără modificări mari sanguine, indiferent dacă vorbim de presiunea osmotică, pH etc. Totuşi, cînd se atinge un grad anumit de încărcare hidro-electrolitică a ţesuturilor sau de deshidratare, apar modificări sanguine caracteristice. Ele sînt tardive, indiferent dacă balanţa hidrică este pozitivă sau negativă. Cel mai sensibil semn al modificării bilanţului hidro-electrolitic este greutatea corporală raportată la cantitatea de urină. Dacă urmărim calea străbătută de apa ingerată, observăm cum se interpune în calea ei, între intestin, şi rinichi, o etapă tisulară. Din stomac, apa ajunge în intestin unde este resorbită prin diferenţa osmotică creată între lichidul intestinal şi cel al ţesutului conjunctiv din peretele intestinal. De aici, apa este vehiculată de capilarul limfatic şi apoi de vasele sanguine care o împrăştie în toate ţesuturile — în prerinichi — unde apa devine izotonă. Ţesuturile, şi mai ales ţesutul conjunctiv, formează organele de depozit hidro-electrolitic. Această depozitare este numai temporară şi e necesară pentru că ea dă timp rinichiului să intervină. Stadiul de depozitare reprezintă în realitate etapa extrarenală a apei.

În clinică întîlnim o serie de tulburări ale echilibrului hidro-electrolitic, care au fost puse pînă de curînd pe seama rinichiului şi care în realitate îşi au sediul în prerinichi.

Între factorii extrarenali cu repercusiuni renale citäm următorii : ficatul, stomacul, plămînul, suprarenala, pancreasul, sîngele, creierul.

Ficatul. Ficatul aflat în calea circulaţiei porte este primul organ pe care apa absorbită din intestin îl întîlneşte în calea ei. Atîta vreme cît ficatul este normal, el serveşte

Scanned with OKEN Scanner

ca organ de depozit pentru apă, împiedicînd astfel inflația hidrică a sîngelui.

Un exemplu frecvent întîlnit de afecțiune hepatică, însoțită de modificări ale funcției renale, este dat de hepatita epidemică, la care oliguria cu o densitate urinară mare de la început este urmată apoi de poliurie și hipostenurie. Cantitatea mare de urină cu densitate mică se întîlnește mai ales în formele de hepatită cu durată lungă, cu ficat dur, mare. În aceste cazuri, rinichiul este indemn din punct de vedere funcțional. Există însă o altă eventualitate și anume clasica hipertensiune portală, în care un debit renal scăzut provoacă o oligurie. În ficatul de stază, în congestia hepatică inflamatoare după cura balneară sau, în sfîrșit, în cazurile de hipertensiune portală în care se administrează mici cantități de lichide, cu toată funcționarea renală perfectă, cantitatea de urină eliminată este foarte mică. În aceste cazuri, rezultatele arderii celulare nu pot fi integral eliminate, deoarece debitul de filtrare este scăzut, există un grad de anoxie renală și cantitatea de lichid pusă la dispoziția rinichiului este mică. De aceea, apar acele azotemii extrarenale denumite de francezi „prin lipsă de urină". Din același grup de azotemie extrarenală „prin lipsă de urină" face parte și azotemia din perioada decompensată a șocului. Și în acest caz, șoc decompensat, hipotensiunea, anoxia generală, congestia hepatică, sînt elemente care intervin în producerea unei oligurii puternice și ca atare, a unei imposibilități de eliminare a produșilor azotați. Astfel apare azotemia prin lipsă de apă, în care ficatul turgid sau ineficient accentuează deficitul hidric funcțional al rinichiului. Tot în grupul acestei azotemii prin lipsă de apă intră și acele forme de angiocolite descrise de Caroli sub numele de „uremigene".

Se mai poate întîmpla ca oliguria să fie însoțită de hipostenurie. În acest caz, diminuarea puterii de concentrare renală accentuează azotemia extrarenală, prin lipsa de apă. Așadar azotemia anhidremică de origine extrarenală poate căpăta cu timpul și o componentă renală. Uneori se poate recunoaște chiar de la început și o insuficiență funcțională renală.

Este de ajuns să ne gîndim la faptul că hepatita epidemică, ca și sechelele acesteia, hepatita cronică, se însoțesc de o hiperpermeabilizare a tuturor capilarelor. Această hiperpermeabilizare capilară generalizată nu iartă nici capilarele glomerulare. Suferința tisulară generalizată, realizată printr-un

Scanned with OKEN Scanner

edem difuz interstiţial dat de hiperpermeabilizarea capilară; prinde şi ţesutul renal. Şi astfel, alterarea prerinichiului poate duce la o tulburare funcţională renală, care explică apariţia azotemiilor anhidremice, a „azotemiilor" cloropenice, a azotemiilor prin „lipsă de urină" sau a azotemiilor „angiocolitelor uremigene". A fost descris, în cursul alterărilor hepatice, aşazisul sindrom „hepato-renal" (5). El poate îmbrăca aspectul unei alterări funcţionale renale la un bolnav hepatic sau aspectul unei alterări concomitente hepato-renale sau, în sfîrşit, al unei alterări mai întîi renale şi apoi hepatice. În toate aceste eventualităţi, momentul în care afecţiunea hepatică — extrarenală — s-a realizat numai funcţional sau chiar cu modificări anatomice, tabloul bolii îmbracă un aspect de o gravitate mare, cu mers progresiv spre coma hepatică. La fel, apariţia unui proces hepatic pe fondul unei nefrite vechi îi agravează mult prognosticul.

Stomacul. Vărsăturile abundente, spoliind organismul de o cantitate mare de sare, dar şi de apă, forţează rinichiul să restrîngă mult eliminările de apă şi de electroliţi. Lipsa de apă — deshidratare extracelulară — şi epuizarea capitalului disponibil clorurat al organismului sînt cele două elemente care determină azotemiile „prin lipsă de urină" sau azotemiile cunoscute clasic ca fiind „cloropenice". Datele clinice şi experimentale au arătat că aceste azotemii, însoţite de oligurie şi hipostenurie, sînt în realitate rezultatul deshidratării prin vărsături.

Intestinul. Tulburările de tranzit intestinal, mai ales diareele, parezele intestinale, care împiedică absorbţia dar nu modifică excreţia, fistulele intestinale, provoacă oligurie şi chiar azotemii anhidremice. Deopotrivă, folosirea purgativelor sau dializele intestinale cu soluţii hipertonice, administrate în ritm rapid, pot provoca deshidratare extracelulară cu tulburări funcţionale renale, pe care le încadrăm în rîndul deshidratărilor prin lipsă de apă şi sare.

Indiferent dacă este vorba de deshidratarea din exsicoza copilului, de cea pneumonică prin migrare electrolitică spre ţesutul de hepatizaţie sau de tulburările balanţei hidro-electrolitice din pareza intestinală, din ocluziile intestinale, din arsuri, intoxicaţii cu sublimat, diabet, din insuficienţe suprarenale sau sindromul de zdrobire, în toate cazurile se ajunge la azotemie, însoţită de oligurie cu hipostenurie. Prezenţa azotemiei se datoreşte unei anhidremii care este responsabilă şi de eliminarea mică de urină, dar mai ales de eliminarea mică

Scanned with OKEN Scanner

electrolitică (hipostenurie). Dacă sindromul de deshidratare evoluează spre vindecare, oliguria și hipostenuria sînt urmate de poliurie cu hipostenurie și în sfîrșit de o normurie cu izostenurie.

Datele cantitative urinare, legate de modificările densimetrice, arată că tulburarea renală este de origine extrarenală și că urina poate constitui un mijloc de control al terapeuticii de echilibrare hidro-minerală. Într-adevăr, momentul în care rinichiul elimină o cantitate mai mare de urină cu o densitate mai mare, constituie semnul că prerinichiul și-a refăcut echilibrul hidro-electrolitic, încît poate elimina o urină mai abundentă și mai concentrată. Din acest punct de vedere, clinicianul se află de multe ori în situația grea de a nu putea distinge o alterare funcțională renală de origine extrarenală de o leziune veritabilă renală. Totuși, anumite mijloace ajută diagnosticul diferențial. Unul din ele constă în proba de diluție și concentrare Volhard. Într-adevăr, un rinichi care concentrează bine, dar nu diluează și elimină cu întîrziere apa ingerată este un rinichi indemn, iar întregul sindrom este de origine extrarenală, tisulară. Dacă urmărim în timp diureza și densitatea urinară, observăm întîi o oligurie cu hipostenurie urmată de o poliurie cu hipostenurie și apoi de normurie cu izostenurie. Așa dar, raportul dintre cantitatea de urină și densitatea ei oglindește intervenția factorului tisular în procesul funcțional al rinichiului. Evaluarea acestor două constante poate constitui un criteriu de apreciere a stării funcționale renale.

Trebuie să citățm în legătură cu aceasta așa-numitul „număr funcțional" al lui Becher. Becher denumește astfel cifra obținută prin adunarea ultimelor două cifre ale densității urinare cu numărul sutelor de mililitri de urină ce depășesc 1 000 ml; de exemplu: o densitate de 1 024 și o urină de 1 600 dau un număr funcțional de 30 (24 + 6 = 30).

În cazul unui rinichi cu insuficiență funcțională, cifrele sînt sub 30.

Dacă raportăm cifrele cantității de urină și ale densității ei la greutatea corporală, obținem o cifră care poate indica prezența unei balanțe hidrice negative sau pozitive; dacă mai completăm aceste date cu dozarea corpilor aromatici, a azotemiei, cu datele presiunii osmotice, ale tensiunii arteriale și ale fundului de ochi, putem demonstra precis dacă sindromul respectiv este renal sau extrarenal și, în caz că este renal, care este gradul de alterare funcțională a rinichiului.

Scanned with OKEN Scanner

SEMNELE CLINICE DE TULBURARE A ECHILIBRULUI HIDRO-MINERAL ÎN BOLILE RENALE

Semne de deshidratare : anorexie, sete, slăbiciune, cefalee, tegumentele îşi pierd turgorul, scădere în greutate. Cînd apar vărsături sau diaree, se accentuează deshidratarea şi acidoza. Nu rareori renalii deshidratați prezintă melene sau hematemeze. În deshidratările hipertonice, pierzîndu-se o cantitate mare de potasiu, apar semnele de lipsă potasică — astenie musculară, paralizie flască. În fazele înaintate ale deshidratării cu acidoză, se adaugă colapsul, respirația acidotică şi chiar coma.

Semnele urinare de deshidratare : 1. pH-ul urinar scade. Pentru cercetarea pH-ului, va fi recoltată urina din 24 de ore, în sticle în care s-au pus cîțiva ml de formaldehidă (Bland). În acest fel, pH-ul urinar nu se schimbă. El se măsoară cu hîrtiile — indicator şi dă indicații asupra pierderilor electrolitice urinare. Astfel o scădere sub 5 înseamnă pierdere mare de Cl, pH urinar între 5 şi 7, pierdere mare de cationi (Na^+).

2. Cilindrurie prin scăderea filtrării glomerulare.

3. Scade proteinuria (prin scăderea filtrării glomerulare).

4. Densitatea urinară creşte, arătînd astfel puterea de concentrare tubulară.

5. Proba de diluție şi concentrație măsoară setea tisulară şi capacitatea segmentelor tubulare de a reabsorbi sau elimina apa.

6. Apariția creatinuriei înseamnă leziune renală gravă.

7. Acidul uric creşte în leziunile renale.

Semne sanguine :

1. Ureea creşte în anhidremie.

2. Dezechilibru în raportul serine/globuline.

3. Semne de anemie.

4. Presiunea osmotică creşte (se va ține seamă în evaluarea ei de coeficientul de eroare dat de cifra de uree).

5. Alterări ale ionogramei (natremia, kaliemia, cloremia) şi ale pH-ului sanguin.

6. Se urmăreşte electrocardiograma pentru a se depista semnele incipiente de alterare ale balanței de potasiu.

Se va urmări cu atenție cantitatea de apă ingerată în cea excretată.

Tulburările hidro-electrolitice din insuficiența renală acută sînt studiate în capitolul „Tratamentul deshidratărilor", iar

perturbările hidro-electrolitice cu bilanț renal pozitiv ale bolnavilor renali sînt studiate în capitolul „Bilanț hidric pozitiv".

Tratamentul deshidratărilor sau al hiperhidratărilor bolnavului renal sînt asemănătoare cu ale oricărui alt bolnav și de aceea nu repetăm indicațiile terapeutice, pe care le dăm la „Tratamentul deshidratărilor" și „Tratamentul edemelor".

Totuși, trebuie să spunem că în bolile cronice ale rinichiului, terapia este uneori paliativă. Numai în afecțiunile acute, tratamentul hidro-electrolitic are o valoare deosebită, el protejînd funcția renală pînă la completa revenire la normal. Leziunile renale pot fi urmarea leziunilor nefronului sau consecințe ale leziunilor extrarenale (19). Astfel, în șocul hipotonic prin scăderea fluxului renal, scade filtrarea glomerulară și apare oliguria. Aceeași filtrare scăzută există și în glomerulo-nefrita acută, însă asociată cu o resorbție normală, lucru ce se traduce clinic tot prin oligurie. În necroza tubulară apare hiperpotasemia, crește azotul rezidual și creatinina în sînge. În asemenea cazuri, ghemurile renale sînt goale, iar tubii proximali prezintă leziuni care determină tulburări de resorbție. Deci, în necroza tubulară apar mai întîi alterări ale filtrării glomerulare și apoi prăbușirea funcției tubulare. Dacă o parte din leziuni se vindecă, în timp ce altele au un caracter extensiv, anuria sau oliguria incipientă sînt urmate de poliurie (refacere parțială a tubului proximal cu lezarea celui distal). În acest fel, balanța hidro-electrolitică se strică, apar semne de hiperpotasemie (prin ieșirea potasiului din celulă) și de hipocalcemie (prin migrarea lui intracelulară).

Tratamentul migrațiilor renale trebuie să înlăture mai întîi șocul, acolo unde există, prin transfuzii de sînge 500—1 000 ml și glucoză 5% în soluție cloruro-sodică izotonică, pînă cînd se echilibrează balanța hidro-electrolitică. În cazurile cu oligurie, cantitatea de lichide administrate va fi egală cu volumul lichidelor pierdute (urină, scaune, *perspiratio insensibilis*). În caz de acidoză, se recomandă 500 ml din soluția de lactat de sodiu 1/6 molar (19). Se va controla potasemia și, dacă este crescută, va fi îndepărtată prin exsanguino-transfuzie sau cu ajutorul rinichiului artificial. Lipsa calcică asupra căreia am insistat în capitolul XII va fi combătută prin injecții de gluconat de calciu.

Tendința la acidoză impune suprimarea oricăror proteine din dietă. Se evită astfel și hiperpotasemia care este accidentul grav și de temut al bolilor renale.

Scanned with OKEN Scanner

Suprimarea proteinelor este cu atît mai necesară, cu cît azotul rezidual ca şi creatinina sînt crescute. Pentru echilibrul caloric al organismului se recomandă un regim bogat în glucide (2 500 de calorii pe zi) şi grăsimi. În convalescenţa bolii renale, oliguria face loc unei poliurii care dă numele fazei diuretice a insuficienţei renale; acum este necesară combaterea perturbărilor hidro-electrolitice (10).

În cazul cînd leziunile tubulare se constituie, se naşte, prin poliurie, o tendinţă la deshidratare, la acidoză şi ca atare o mare pierdere electrolitică, pierdere denumită diabet salin renal. Această formă de dezechilibru hidro-electrolitic se întîlneşte în acidozele diabetice, în boala lui Addison, în glomerulonefrita cronică etc., şi se remite numai prin administrări de NaCl pe gură sau intravenos.

Există însă o serie de nefrite cronice în care se pierde Cl şi K, producîndu-se hipocloremie, alcaloză şi hipopotasemie. În aceste cazuri, este indicată administrarea de clorură de potasiu. Sindromul invers — hipercloremie şi acidoză — denotă o interesare tubulară. Odată cu acidoza se produc şi mari pierderi de Ca^{++}. Astfel, la semnele de acidoză se adaugă semnele de lipsă calcică. Tratamentul va corecta acidoza, excesul clorurat şi lipsa calcică.

BIBLIOGRAFIE

1. **Balaskina V. L.** — *Trudi fiziol. ins. leng.*, 1936, nr. 17, p. 12.
2. **Basevi A., Dragomini G.** — *Folia cardiolog.* 1954, vol. 13, nr. 5, p. 148.
3. **Bikov K. M.** — Opere alese, Medghiz, Moscova, 1953, nr. 1.
4. **Bland H.** — a) The clinical use of fluid and electrolyts. Ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1953.
   b) Clinical recognition and management of Disturbances of Fluid balance. Ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1956.
5. **Benda L., Rissel E., Stefanelli N.** — *Dtsch. med. Woch.*, 1954, nr. 26, p. 1 034.
6. **Counihan T. B., Evans B. M., Mulne M. D.** — *Clin. rei*, 1954, vol. 13, nr. 4, p. 89.
7. **Couteaux R.** — Les jonctions intertissulaires. Exposés actuels de biologie cellulaire. Ed. Masson, Paris, 1956, p. 166—228.
8. **Conn L.** — *Laborat. clin. med.*, 1955, nr. 45, p. 661.
9. **Donato L., Turchette G.** — *Folia endocr.* (Pisa), 1954, nr. 7/5.
10. **Derot M., Legrain M., Pignard P., Miocque M., Berner J. J.** — *J. urol. med. chir.*, 1954, nr. 60/5.
11. **Gaunt Rob.** — Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, vol. 4, Ed. J. si A. Churchill, Londra, 1952, p. 455—463.
12. **Goormaghtigh N.** — *Proc. soc. ex. Biol.*, 1939, nr. 42, p. 688.
13. **Goormaghtigh N.** — *Brux. méd.*, 1939, nr. 52, p. 154.
14. **Gündisch M.** — Aparatul urinar, în Histologie, vol. II, Editura medicală, Bucureşti, 1955, p. 398—403.

Scanned with OKEN Scanner

15. **Hays W. H.** — Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, vol. 4, Ed. J. şi A. Churchill, Londra, 1952, p. 481—499.
16. **Jacobellis M., Muntwyler E., Griffin G. E.** — *Am. J. Physiol.*, 1954, vol. 178. nr. 3, p. 218.
17. **Lichtwitz A., Ger carni B.** *Rass clin. ter.*, 1954, vol. 53, nr. 2.
18. **Lichtwitz A., Clément D., Parlier R., Delaville M.** — *Sem. de Hôp. Paris*, 1955. nr. 10, p. 554.
19. **Moll C. H., Daugherty W. J.** — *Dtsch. med. Woch.*, 1955, nr. 41, p. 1 505.
20. **Nonnenbruch W.** — Die doppelseitigen Nierenkranksheiten. Morbus Brightii. Ed. F. Enke, Stuttgart, 1949.
21. **Rector F. C., Seldin D. W., Coperhaver J. H.** — *J. clin. invest.*, 1955, vol. 34, nr. 1, p. 20—26.
22. **Sovetov A. N.** — *Jurnal vissei nerv. deiat.*, 1951, nr. 4, p. 210.
23. **Sayers G. E., Eyre E. K., Sims H. F.** — *Lancet*, 1955, nr. 63, p. 6 880.
24. **Selkurt E. E.** — *W. Zeit. inn. med.*, 1954, vol. 35, nr. 1, p. 127.
25. **Smith W. H.** — The Kidney. Structure and function in Health and Disease. Oxford, 1954.
26. **Schwab M., Koch K., Koch K. E., Galtner E., Riggert H.** — *Arch. exp. path. pharmak.*, 1954, vol. 235, nr. 5, p. 425—442.
27. **Sarre H.** — *Dtsch. med. Woch.*, 1955, nr. 42, p. 1 521. Nierenkrankheiten G. Thieme Stuttgart, 1958.
28. **Schwartz W. B., Genson R. L., Relman A. S.** — *J. clin. invest.*, 1954, vol. 33, nr. 4, p. 673.
29. **Van Slyke D. D.** — *Ann. intern. med.*, 1954, vol. 41, nr. 4, p. 435.
30. **Trueta J. A., Barclay E. A., Daniel M. P., Franklin K. J., Prichard L. M.** — Studies of the renal circulation, Oxford scient., Publ., Londra, 1948.
31. **Usiev ci M. A.** — *Jurn. vissei nerv. deiat.*, 1951, nr. 1, p. 12.
32. **Wessen L. G., Auslow W. P.** — *Am. J. Physiol.*, 1955, vol. 180, nr. 2, p. 237,
33. **Wirz H.** — *Schw. med. Woch.*, 1956, nr. 15, p. 377.
34. **Winter A. Ch.** — Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, vol. 4 Ed. J. şi A. Churchill, Londra 1952, p. 499—514.
35. **Zosin C., Bulbuca I., Gavrilescu S.** — Explorarea funcţională a rinichiului, Editura medicală, Bucureşti, 1955.
36. **Zimmer K. W.** — *Ztsch. Mikr. Anat. Forsch.*, 1933, vol. 32, p. 176.
37. **Zollinger V. H.** — *Sch. med. Woch.*, 1956, nr. 15, p. 382.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al XVIII-lea

APA ȘI VASELE

În acest capitol nu vom reveni asupra capilarelor. Ne vom ocupa însă de modificările care survin în aceste vase nutritive în cursul diverselor boli ale vaselor mari sanguine.

În cadrul arteritelor, am studiat 8 cazuri — în afară de 3 normale — 4 trombangeite obliterante și 4 arterite senile, consemnate în tabelul X.

Tabelul X

Nr. crt.	Numele	Vîrsta	Diagnostic	Filtrat capilar	Pierdere proteică % ml de filtrat capilar
1	M. I.	40 de ani	Normal	0	0
2	M. P.	39 ,, ,,	,,	0	0
3	G. N.	48 ,, ,,	,,	0	0
4	P. D.	24 ,, ,,	Arterita membrului inferior stîng după infiltrație Vișnevski	17,68	6,39
5	Gh. N.	30 ,, ,,	Arterita Bürger	5,5	4,06
6	O. D.	30 ,, ,,	Arterita membrului inferior stîng; Bürger	5	1,4
7	R. Gh.	50 ,, ,,	Arterita membrelor inferioare și superioare	10	1,7
8	M. M.	47 ,, ,,	Arterita membrului inferior drept; arterioscleroză	0	0
9	H. M.	62 ,, ,,	Arterită senilă	0	0
10	G. V.	70 ,, ,,	,, ,, la gambă	5	2
11	S. N.	70 ,, ,,	,, ,, la membrul inferior stîng	0	0

a) **Trombangeita obliterantă**, survenind la oamenii tineri, în general de 30 de ani, este totdeauna însoțită de permeabilitate capilară crescută. În figura 79 se observă existența unei treceri marcate de lichid din vase spre interstiții, însoțită de trecere serinică. În cazul cînd bolnavul prezenta semne inci-

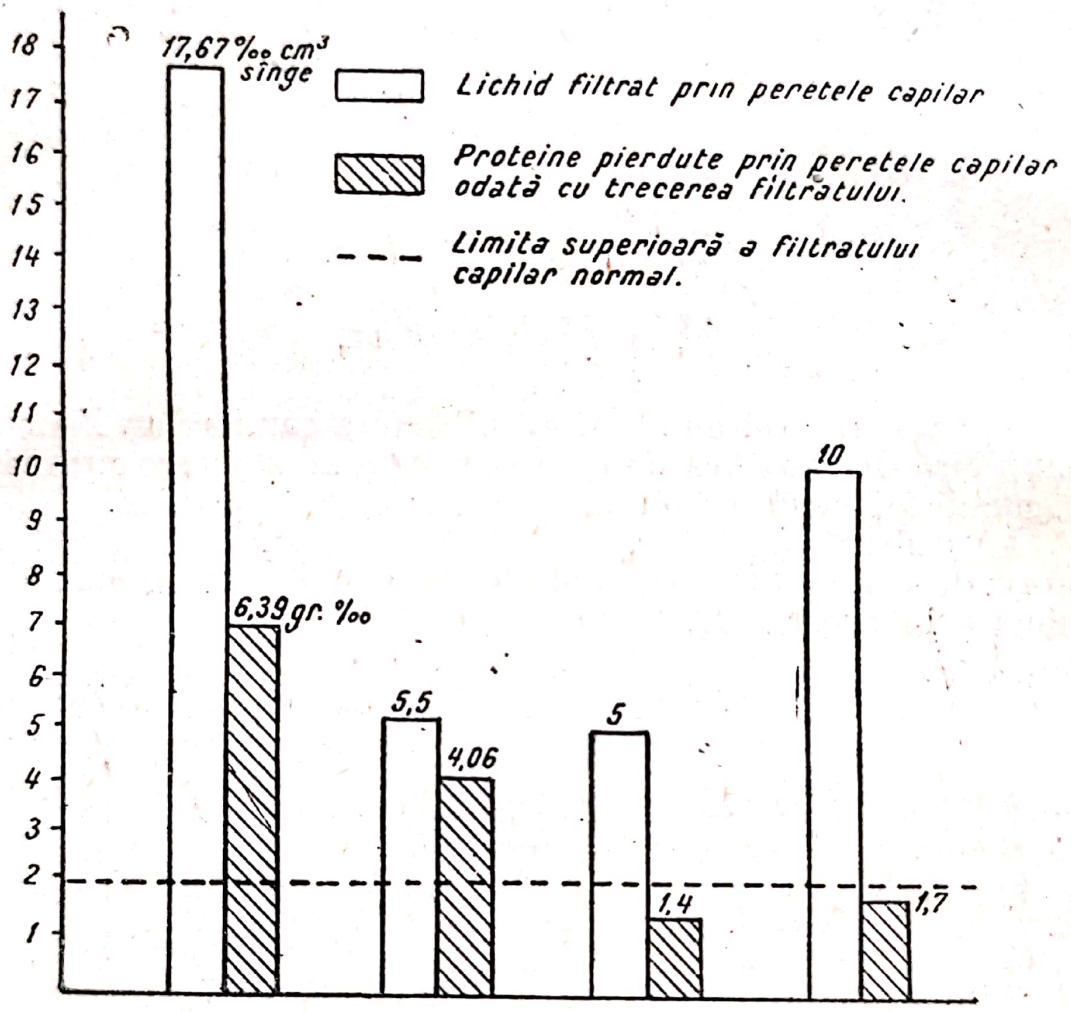


Fig. 79. — Permeabilitatea capilară în trombangeitele obliterante.

piente de gangrenă, plasmexodia generală era mai pronunțată. Noi socotim că însuși caracterul umed al gangrenei este în funcție de această porozitate crescută a peretelui capilar. Afectarea septică a sistemului vascular de întoarcere (vene) contribuie la imbibiția interstițială generală, dar mai ales în segmentul bolnav. Nu putem exclude din patogenia acestei imbibiții interstițiale intervenția vasului limfatic. Este foarte probabil că posibilitatea lui de a transporta plusul lichidian interstițial

este depăşită, încît apare la aceşti bolnavi un edem localizat, cu anumite caractere. Pe lîngă porozitatea capilară generală, am mai cercetat şi porozitatea capilară la piciorul bolnav. Întotdeauna am înregistrat cifre mari, atît pentru lichidul filtrat prin peretele capilar, cît şi pentru pierderea proteică.

Aceste date precizează că trombangeita obliterantă nu este numai o boală a venelor şi arterelor, ci în acelaşi timp şi o boală a întregului sistem capilar.

Interesarea capilară generalizată pregăteşte peretele vascular pentru noi accidente prin edemul subclinic care se produce prin dezechilibrul proteic plasmatic şi prin tulburările oxigenării tisulare.

Cercetările electrocardiografice ale lui Sigal din Odesa, care arată că la arteriticii de tip Bürger există totdeauna tulburări, în irigaţia coronariană, traduse prin subdenivelarea segmentului *ST*, sînt concordante cu rezultatele noastre. Bolnavii aceştia au o suferinţă a întregului arbore vascular, iar tratamentele pur locale nu pot aduce decît ameliorări trecătoare (14).

b) **Arteritele senile** au fost studiate de noi pe un număr de şapte bolnavi, cărora le-am cercetat capilarele generale şi locale. Am constatat, cu acest prilej, că porozitatea capilară generală este zero, adică scăzută. Din tabelul X se observă că toţi bolnavii au schimburi minime. Aceste date sînt în discordanţă cu cercetările făcute pe membrul inferior bolnav, unde capilarele au o permeabilitate mult crescută.

Dacă în arteritele juvenile, schimburile hemato-tisulare suferă printr-un exces de permeabilitate capilară, în cazul arteritelor senile asistăm la o micşorare a schimburilor hemato-lacunare printr-un minus de porozitate capilară. În afară de segmentul bolnav, în care porozitatea capilară este crescută, blocarea parţială a trecerii de lichid spre spaţiul lacunar este probabil cauzată de scleroza progresivă a conjunctivului peritelial. Cantitatea mică de lichid care trece în interstiţii, fiind absorbită cu uşurinţă de sistemul limfatic şi venos, provoacă un grad de deshidratare tisulară care explică aspectul sbîrcit al bătrînilor.

Din cauza acestei deshidratări generale cu păstrarea funcţiei de absorbţie a sistemului venos şi limfatic, gangrena care complică arteritele senile ia caracterul unei gangrene uscate.

Hiperpermeabilizarea capilară la membrul inferior arteritic este semnul anoxiei progresive segmentare.

Scanned with OKEN Scanner

Simpatectomia nu influenţează permeabilitatea capilară (12). Arteritele senile au avut porozitatea capilară zero chiar după simpatectomie. Subliniem că cei doi bolnavi pe care i-am studiat se aflau la mult timp după momentul intervenţiei operatoare, fapt care permisese deci eliminarea perturbărilor survenite în perioada mai apropiată de operaţie.

ECTAZIILE VENOASE ŞI PERMEABILITATEA CAPILARĂ

În patogenia bolilor venoase, indiferent dacă este vorba de flebectazii, de ulcere varicoase, de eczeme varicoase sau de hemoroizi a fost considerat pînă acum un mecanism pur local.

Lipsa valvulelor, profesiunea bolnavului, staza mecanică, uzura, infecţia şi predispoziţia congenitală sînt considerate clasic cauzele cele mai frecvente ale flebectaziilor. Chiar şi varicele care apar la gravide au o explicaţie mecanică, deşi ele apar din primele luni de sarcină, cînd factorul mecanic este neglijabil.

De netăgăduit că în patogenia bolilor varicoase intervine şi un factor mecanic, dar el singur nu poate explica decît varicele simptomatice şi nu varicele-boală.

Cercetînd parmeabilitatea capilară generală, într-o serie de boli venoase, am constatat că totdeauna se putea nota un dezechilibru hidric consecutiv unei alterări capilare.

Studiul nostru a fost făcut pe un număr de 25 de bolnavi, care se repartizează astfel: nouă cazuri de varicocel, patru ulcere varicoase, trei cazuri de hemoroizi, trei flebite, cinci cazuri de varice voluminoase şi o eczemă varicoasă a ambelor gambe.

Toate cazurile sînt prezentate în tabelul XI, cît şi în fig. 80.

Din tabelul XI reiese că, independent de felul bolii venoase, permeabilitatea capilară este crescută în 68% din cazuri şi că interesarea capilară generală este mai evidentă în cazul flebectaziilor.

Cercetările din ultima vreme consideră că apariţia ulcerului zis „varicos" este condiţionată de formarea unui placard de capilarită locală fără ca prezenţa varicelui să fie obligatorie.

În concepţia clasică, atît apariţia ulcerului varicos, cît şi a eczemei varicoase sînt precedate de formarea varicelor.

Scanned with OKEN Scanner

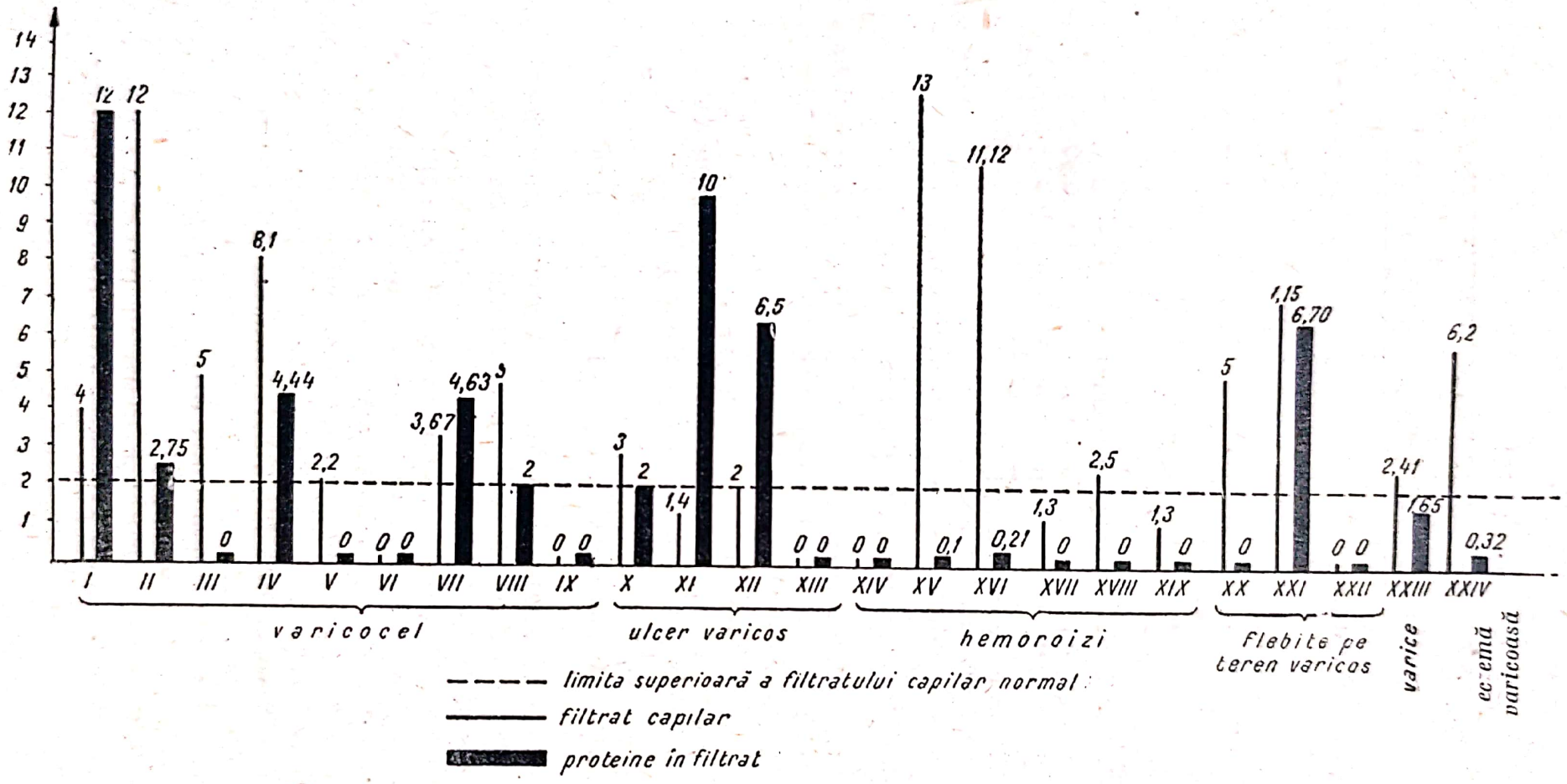


Fig. 80. — Permeabilitatea capilară în ectaziile venoase.

Tabelul XI

Nr. crt.	Nume	Diagnostic	Filtrat capilar la 100 ml sînge	Proteine în filtrat la 100 ml
1	P. C.	Varicocel	4	12
2	D. S.	,,	12	2,75
3	M. G.	,,	5	0
4	N. I.	,,	8,10	4,44
5	R. I.	,,	8,20	0
6	S. I.	,,	0	0
7	T. V.	,,	3,67	4,63
8	R. I.	,,	5	2
9	S. I.	,,	0	0
10	C. C.	Ulcer varicos gamba stîngă	3	2
11	G. A.	,, ,, ,, ,,	1,40	10
12	T. D.	,, ,, ,, ,,	2	6,5
13	G. N.	,, ,, ,, dreaptă	0	0
14	A. V.	Hemoroizi interni şi externi	0	0
14′	,,	După intervenţie	13	0,10
15	A. S.	Hemoroizi interni şi externi	1,30	0
15′	,,	După intervenţie	2,20	0
16	B. I.	Hemoroizi interni şi externi	1,30	0
17	C. E.	Flebita membrului inferior drept	5	0
18	P. M.	Flebită veche pe teren varicos	7,15	6,70
19	M. F.	Flebita membrului inferior drept	0	0
20	P. V.	Varice ale membrelor inferioare	2,41	1,65
21	C. D.	,, ,, ,, ,,	6	5
22	I. M.	Varice mari ale membrelor inferioare	18,20	5,90
23	M. G.	Varice ale membrelor inferioare, ulcer varicos	5	8
24	P. I.	Varice ale membrelor inferioare	5	0
25	B. M.	Eczemă varicoasă a gambei	8,20	0,32

Prin studii anatomice ale alterărilor tisulare locale, această concepţie a fost modificată arătîndu-se că pentru dezvoltarea ulcerului „varicos" este necesară existenţa unui placard de capilarită, independent dacă este sau nu vorba de un varicos. Datele obţinute de noi — pe ulcere varicoase — prin măsurarea permeabilităţii capilare generale, trec boala dintr-un cadru loco-regional într-unul de patologie vasculară generală. Din cele trei cazuri de ulcere varicoase a căror permeabilitate capilară este deasupra lui zero, două au un filtrat capilar în limitele normale. Pierderile proteice în aceste cazuri prezintă totuşi valorile cele mai mari din întreg tabelul şi anume: 6,5% şi 10%.

Această trecere proteică mare în interstiţii este dovada unei porozităţi capilare crescute, deşi filtratul capilar este în

Scanned with OKEN Scanner

limite normale. Cantitatea scăzută de filtrat se explică probabil prin pierderea lichidiană locală de la nivelul ulcerului.

Dintre bolile venoase, hemoroizii au permeabilitatea capilară normală. Se constată însă că după intervenție, permeabilitatea crește pînă la o cifră care nu se poate explica numai prin intervenția chirurgicală.

Există deci și în acest caz o stare de meiopragie a capilarelor, pe care traumatismul operator o pune în evidență mai mult decît în cazul capilarelor indemne.

Astfel în cazul 14 (bolnavul A.V.) se observă cum permeabilitatea crește după intervenție de la 0 la 13 și este însoțită de o pierdere proteică netă.

La patru dintre bolnavii noștri cu mari ectazii venoase am cercetat comparativ cifrele porozității capilare la membrele superioare și la membrul inferior cu ectazia varicoasă. Am obținut totdeauna valori mari pentru permeabilitatea capilară, adesea mai mari la membrele inferioare.

Unul dintre bolnavi (nr. 23), la care ectazia venoasă era impresionantă, a prezentat o permeabilitate capilară mare la membrele superioare, în vreme ce la membrele inferioare permeabilitatea era zero. Rezultatul, în aparență paradoxal, l-am explicat ca fiind efectul unei permeabilități crescute capilare în membrul inferior, ceea ce a permis (din cauza presiunii mari realizată în coloana voluminoasă de sînge stagnant, din cauza anoxiei consecutive stazei venoase, precum și din cauza vitezei de circulație foarte scăzută în acest segment vascular) o fugă lichidiană mare spre interstiții.

În aceste condiții se înregistrează o hemoconcentrație în membrele inferioare, fenomen dovedit printr-un hematocrit local de 45 de volume pentru hematii, în vreme ce la membrele superioare, valorile hematocritului eritrocitar au fost de 31 de volume. Această hemoconcentrație a făcut ca aplicarea unei presiuni de 5 cm Hg să nu mai fie urmată de trecerea unei noi cantități de lichid spre interstiții. Sub aspectul unei permeabilități capilare scăzute în segmentul ectazic venos se ascunde în realitate o permeabilitate crescută care nu se poate exterioriza din cauza schimbărilor survenite în raportul volumetric, dintre eritrocite și plasmă, schimbări datorite formării ectaziei venoase, anoxiei progresive din staza venoasă segmentară care mărește volumul schimburilor hemato-lacunare.

De aceea, permeabilitatea capilară din punct de vedere funcțional este zero, însă factorul funcțional reprezintă numai

Scanned with OKEN Scanner

faza tardivă a unei hiperpermeabilizări organice capilare şi a unei accentuate hemoconcentrări consecutive procesului vascular.

Acelaşi bolnav a prezentat, pe lîngă ectazia venelor membrelor inferioare, un edem evident care constituia pentru noi imaginea clinică a trecerii lichidiene crescute spre spaţiile lacunare. Se poate deci spune că prin explorarea funcţională a capilarului tributar segmentului venos ectaziat se pot urmări modificările progresive ale porilor săi endoteliali pînă la apariţia edemului clinic, ultima fază a tulburării funcţionale capilare. În această perioadă, vasele generale prezintă şi ele o hiperpermeabilitate.

În general, edemul varicoşilor nu apare decît tîrziu, cînd funcţia capilarelor sanguine şi limfatice este alterată profund (10). Atîta vreme cît funcţia de cărăuşie limfatică nu este blocată, edemul varicos nu apare.

APA ŞI HIPERTONIA ARTERIALĂ

Observaţia clinică arată că aspectul bolnavului hipertensiv depinde de durata bolii, de gradul de visceralizare şi de apariţia diverselor complicaţii. Fie că este vorba de boala hipertonică, fie de nefroangioscleroză sau de stadii intermediare ale acestor două extreme, ele se caracterizează prin hipoxia generală a ţesuturilor, produsă uneori de capilarospasme (2).

Hipoxia poate fi precoce şi se accentuează progresiv, modificînd treptat culoarea tegumentelor; ea provoacă tulburări subiective, crieştezii, extremităţi reci şi edeme albe discrete ale gambelor. Insuficienţa de oxigenare a ţesuturilor (4) produce la aceşti bolnavi o fragilitate vasculară marcată (9), manifestată prin echimoze şi pete purpurice care apar uneori la cea mai mică atingere.

Cercetînd intensitatea schimburilor capilare în boala hipertonică (7), în diferitele ei etape evolutive, am obţinut, la un număr de 25 de bolnavi, rezultatele din tabelul XII. Ele ne-au sugerat o împărţire a bolnavilor în trei loturi. Reprezentarea grafică a loturilor II şi III se poate urmări în figura 81.

I. Într-un prim lot s-au situat 7 bolnavi care aveau o hipertensiune arterială benignă unii cu arterioscleroză iar alţii în stadiul prim al bolii hipertonice. La întregul grup, schimburile capilare sînt zero, iar fundul de ochi este normal. După blocajul novocainic lombar, spre marea noastră surprindere,

Scanned with OKEN Scanner

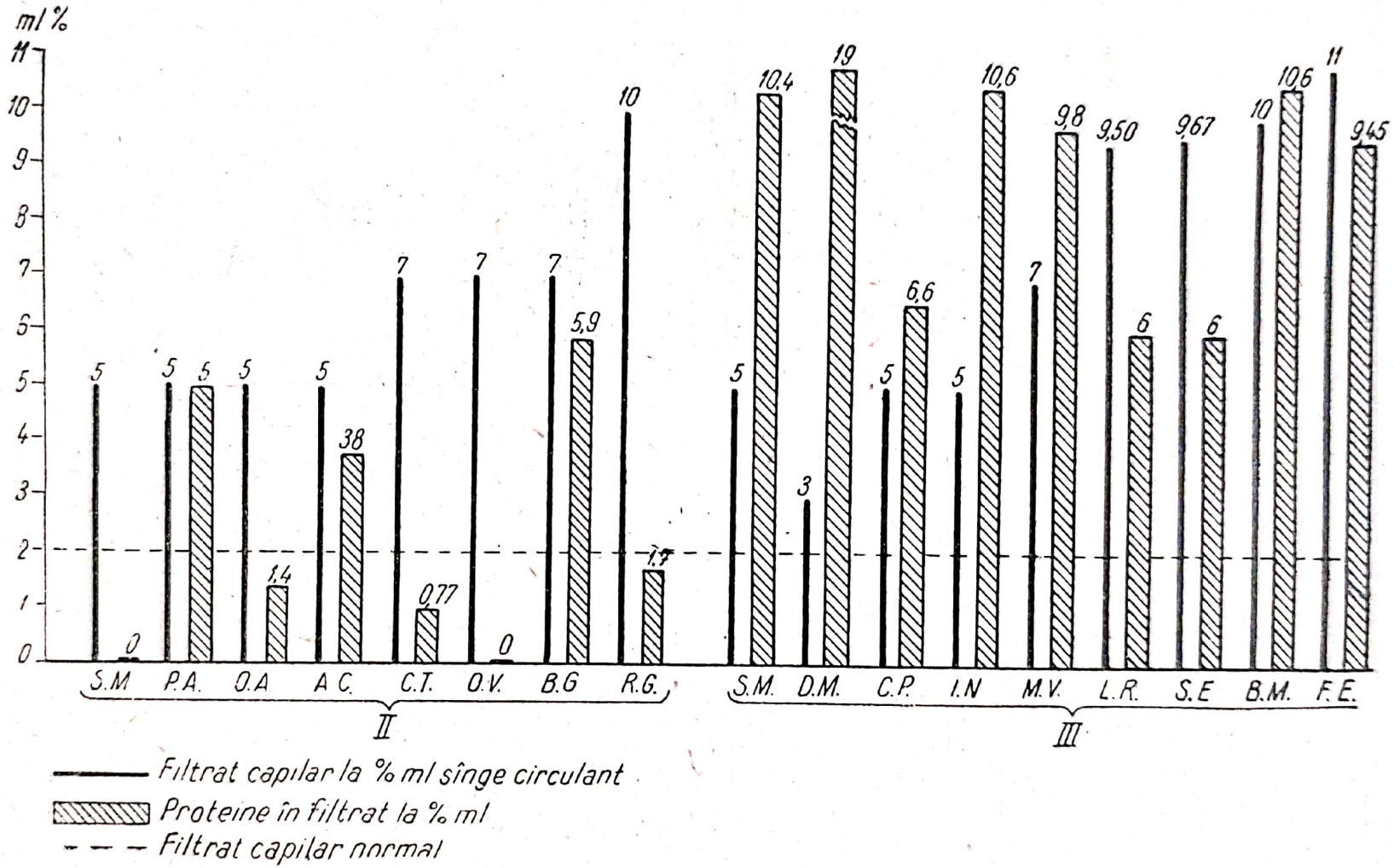


Fig. 81. — Permeabilitatea capilară la hipertensivi.

Tabelul XII

Nr. crt.	Numele	Lichidul filtrat prin peretele capilar	Trecere de proteine prin peretele capilar la % ml de filtrat	Fund de ochi
	I. *Hipertonie arterială cu arterioscleroză — senilă*			
1	N. V.	0	0	Normal
2	B. E.	0	0	,,
3	G. C.	0	0	,,
4	P. M.	0	0	,,
5	S. I.	0	0,2	,,
6	M. I.	0	0	,,
7	V. E.	0	0	,,
	II. *Hipertensiune arterială în curs de visceralizare*			
1	S. M.	5	0	Gradul I
2	P. A.	5	5	Gradul al II-lea
3	O. A.	5	1,4	Gradul I
4	R. G.	10	1,7	Gradul al II-lea
5	C. T.	7	0,71	Gradul I
6	A. C.	5	3,8	Gradul I insuficienţă cardiacă
7	B. G.	7	5,9	Gradul al II-lea insuficienţă cardiacă
8	O. V.	7	0	Gradul I
	III. *Hipertensiune arterială renalizată*			
1	B. M.	10	10,6	Gradul al III-lea
2	F. E.	11	9,45	Gradul al III-lea izostenurie
3	I. N.	5	10,6	Gradul al III-lea, idem
4	C. P.	5	6,6	Gradul al III-lea, idem
5	D. M.	3	19	Gradul al III-lea, idem
6	M. V.	7	9,8	Gradul al III-lea, idem
7	N. M.	10	5,1	Gradul al III-lea, idem
8	S. E.	9,67	6	Gradul al II-lea
9	L. R.	9,50	6	Gradul al II-lea
10	S. M.	5	10,4	Gradul al III-lea

schimburile capilare au crescut impresionant şi în limite patologice. Aceste date ne fac să socotim că schimburile capilare sînt foarte mici în arterioscleroză, dar că meiopragia capilară există şi în această formă de hipertensiune, ca şi în primul stadiu al bolii hipertonice.

II. Lotul al doilea (opt bolnavi) cuprinde hipertonii arteriale în curs de visceralizare, cu modificări de fund de ochi, de gradul I, uneori chiar de gradul al II-lea. Schimburile

Scanned with OKEN Scanner

capilare la acești bolnavi sînt crescute față de normal, iar prin endoteliul capilar pot trece chiar și proteine. Cifrele lichidului filtrat prin peretele capilar variază între 5 și 7%, uneori chiar 10% ml de sînge circulant. Trebuie să remarcăm însă că în acest stadiu predomină îndeosebi cantitatea mare de filtrat capilar, în vreme ce pierderea proteică rămîne mică.

Acest aspect al schimburilor capilare se explică prin modificările osmotice ale plasmei și anume printr-o creștere de presiune osmotică.

III. În lotul al treilea se situează zece bolnavi cu hipertensiune arterială renalizată, cu fund de ochi de gr. al III-lea, cu izostenurie și cu un coeficient de epurație mult scăzut. La toți acești bolnavi, peretele capilar este alterat profund, alterare tradusă printr-o trecere foarte accentuată de proteine din vase spre interstiții. Cantitatea de filtrat capilar este adesea mai mică decît la grupul al II-lea, în vreme ce cantitatea de proteine pierdută prin endoteliul capilar este totdeauna foarte mare și anume de 2—6 ori mai mare decît la lotul al II-lea.

Aceste date arată că alterarea capilarelor generale se face progresiv, întîi cu trecere accentuată de lichid spre interstiții, iar apoi, pe măsură ce boala se visceralizează, cu trecere proteică din ce în ce mai mare în lichidul filtrat. Intensitatea și calitatea schimburilor capilare într-o afecțiune în care hipoxia tisulară se accentuează progresiv, nu-și pot găsi explicația numai în modificările peretelui capilar. Schimburile din ce în ce mai intense produc modificări osmotice sanguine și ar fi posibil ca aceste modificări osmotice să accentueze și ele alterările vaselor mici ale organismului întreg.

Din cercetările noastre ale căror rezultate sînt consemnate în tabelul XIII și în figura 82, am constatat o accentuată scădere a punctului crioscopic.

Se observă că presiunea osmotică a sîngelui hipertensivilor variază între 307 și 360 mOsM/l; dacă la oricare hipertensiv presiunea osmotică sanguină este mare, la bolnavii în curs de visceralizare ea este și mai crescută, arătînd că în aceste cazuri există o reținere crescută, atît de apă, cît și de sare în organism.

Variația cifrelor presiunii osmotice plasmatice este strîns legată de procesul de visceralizare. Cifrele sînt cu atît mai mari, cu cît bolnavul se află mai aproape de visceralizare.

Modificările osmotice sanguine ale hipertensivilor sînt consecința, probabil, a modificărilor în intensitatea schimburilor

Scanned with OKEN Scanner

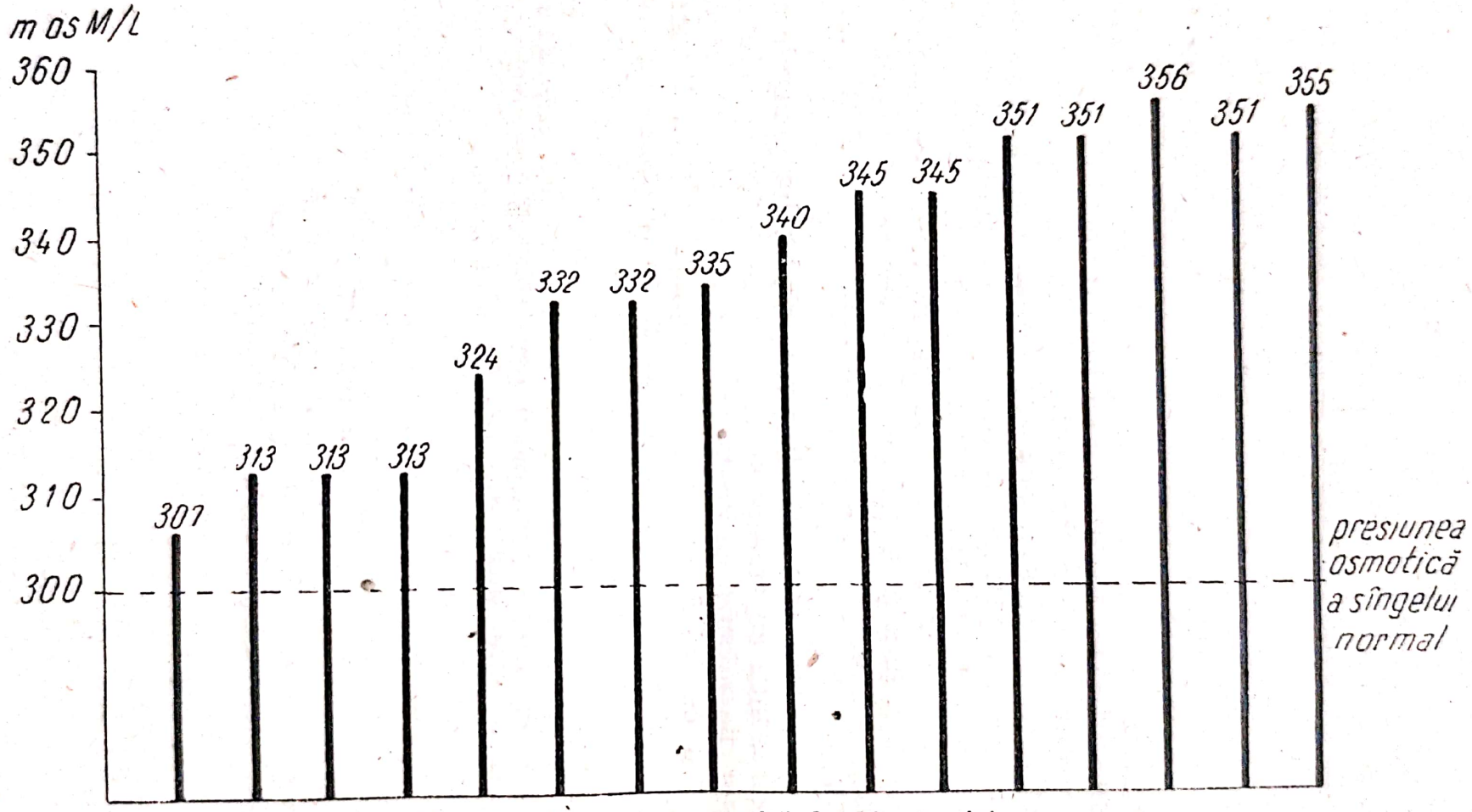


Fig. 82. — Presiunea osmotică la hipertensivi.

Tabelul XIII

Nr. crt.	Nume	Punct crioscopic al sîngelui	Presiunea osmotică în mOsM/l sînge	Fund de ochi
1	S. S.	— 0,63°	335 mOsM/l	Gradul al II-lea
2	P. I.	— 0,63°	332 ,,	Gradul al II-lea
3	S. R.	— 0,64°	345 ,,	Gradul al II-lea
4	R. I.	— 0,62°	332 ,,	Gradul al II-lea
5	P. A.	— 0,60°	324 ,,	Gradul al II-lea
6	M. M.	— 0,57°	307 ,,	Gradul I
7	I. N.	— 0,65°	351 ,,	Gradul al III-lea
8	C. P.	— 0,63°	340 ,,	Gradul al II-lea
9	N. V.	— 0,64°	345 ,,	Gradul al III-lea
10	B. E.	— 0,65°	351 ,,	Gradul al III-lea
11	P. O.	— 0,57°	307 ,,	Gradul I
12	K. A.	— 0,58°	313 ,,	Gradul I
13	A. S.	— 0,57°	307 ,,	Gradul I
14	G. C.	— 0,58°	313 ,,	Normal
15	B. A.	— 0,60°	324 ,,	,,
16	B. P.	— 0,58°	313 ,,	,,
17	M. I.	— 0,58°	313 ,,	,,
18	B. E.	— 0,66°	356 ,,	Gradul al II-lea
19	N. M.	— 0,58°	313 ,,	Gradul al II-lea

capilare. Cu cît alterările capilare sînt mai mari, cu atît presiunea osmotică a sîngelui crește mai mult. Participarea renală, imposibilitatea eliminării electroliților din sînge, creșterea ureei sanguine peste limitele normale, sînt factorii care contribuie la mărirea presiunii osmotice a sîngelui bolnavului hipertensiv visceralizat, la care capilarele sînt profund alterate.

Cercetînd simultan pe un număr restrîns de 11 bolnavi permeabilitatea capilară și crioscopia sanguină (tabelul XIV și fig. 83), am constatat că schimburile capilare sînt însoțite de transfer de electroliți care fac ca presiunea osmotică sanguină să scadă cu 10—44 mOsM/l de sînge, după o presiune de 5 cm Hg exercitată timp de 30 de minute.

Chiar acolo unde proba Landis n-a înregistrat nici o modificare cantitativă sau calitativă a schimburilor capilare am găsit, prin determinarea punctului crioscopic, că după stază se produce la orice boală hipertonică o scădere a presiunii osmotice cu cîțiva mOsM/l. Aceasta arată că în orice hipertonie, schimburile vas-interstițiu sînt mai vii, se fac pe socoteala unui exces de sare, a unei hipertonii osmotice, care accentuează la rîndul ei dezechilibrul osmotic al sîngelui, cu atît mai mult, cu cît intervine și o participare renală. În

Scanned with OKEN Scanner

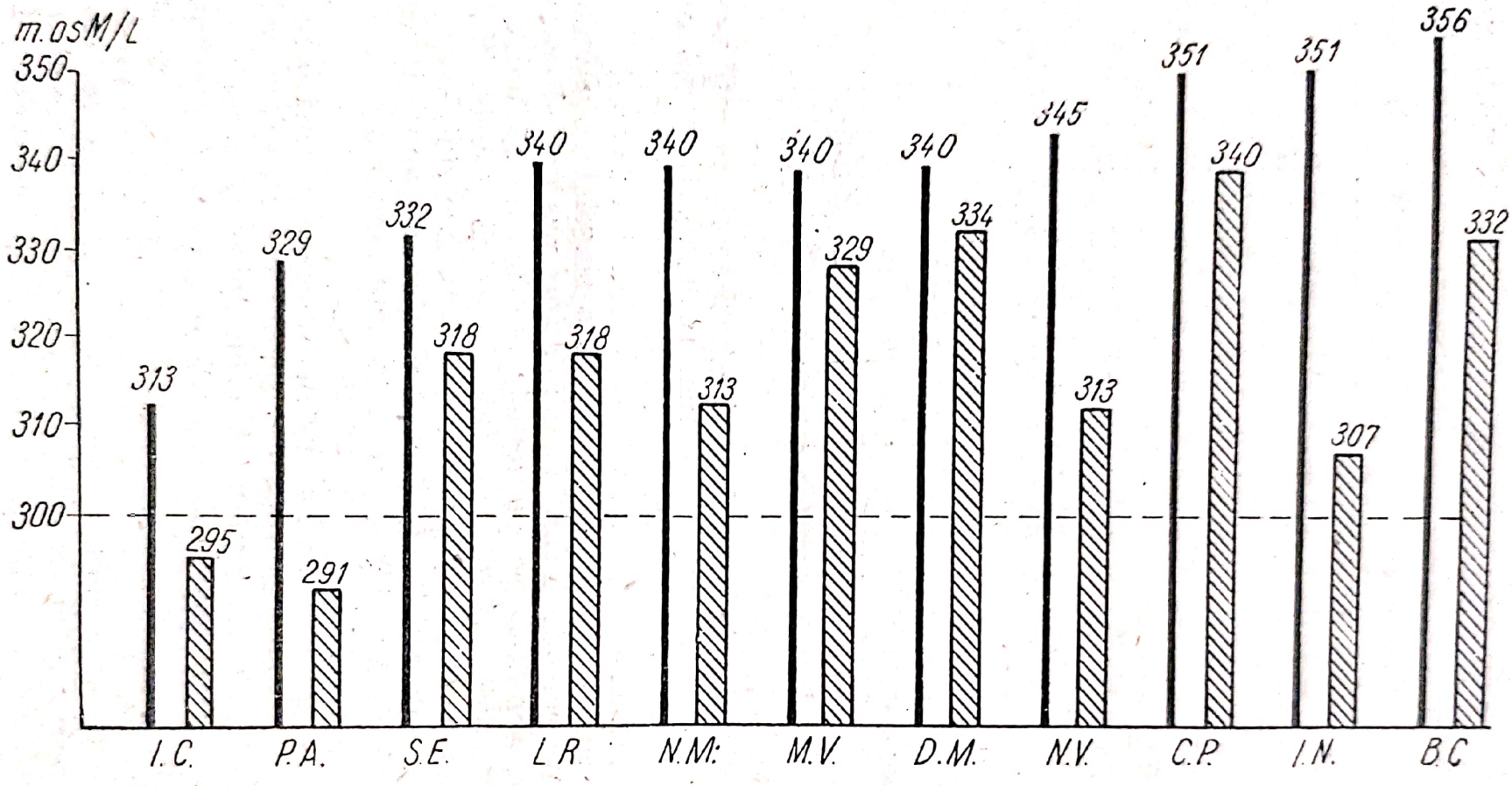


Fig. 83. — Presiunea osmotică a sîngelui hipertensivilor fără stază și cu stază.

acest stadiu, reţinerea de sare este accentuată şi explică frecvenţa accidentelor cerebrale sau ventriculare stîngi.

Tabelul XIV

Nr. crt.	Numele	Presiunea osmotică a sîngelui fără stază	Presiunea osmotică a sîngelui după staza de 30′ cu 4 cm Hg	Fund de ochi
1	I. N.	351 mOsM	307 mOsM	Gradul al III-lea
2	C. P.	351 ,,	340 ,,	Gradul al III-lea
3	N. V.	345 ,,	313 ,,	Gradul al III-lea
4	B. C.	356 ,,	232 ,,	Gradul al III-lea
5	D. M.	340 ,,	334 ,,	Gradul al III-lea
6	M. V.	340 ,,	329 ,,	Visceralizare
7	P. A.	329 ,,	291 ,,	Normal
8	S. E.	332 ,,	318 ,,	Gradul al II-lea
9	L. R.	340 ,,	318 ,,	Gradul al II-lea
10	N. M.	340 ,,	313 ,,	Gradul al II-lea
11	I. C.	313 ,,	295 ,,	Gradul al II-lea

Împreună cu Viciu, Tănăsescu şi Micu am studiat în altă lucrare lichidul extracelular la hipertensivi (8). Acest studiu a fost incitat şi de creşterile tensiunii arteriale apărute după administrarea clinică sau experimentală de clorură de sodiu şi de hormoni minerali corticosuprarenali. S-ar părea că hipertensiunea astfel realizată este rezultatul unui exces lichidian în spaţiul extracelular. Rezultatele obţinute prin dozarea întregului lichid extracelular prin metoda cu tiocianat de sodiu deosebesc un prim grup de bolnavi al căror lichid extracelular este subnormal şi un al doilea grup de hipertensivi cu apa extracelulară crescută (figura 84).

1. **Lichidul extracelular scăzut** a fost înregistrat la 15 bolnavi, avînd ca limite extreme 21,4—26,2% cu o medie de 23,90%. Cifra medie este sub limita normală stabilită de tehnica întrebuinţată de noi. În acest lot intră îndeosebi arterioscleroşi, oameni în vîrstă, limitele extreme fiind între 55 şi 70 de ani.

Subliniem acest fapt, deoarece, pe măsură ce vîrsta înaintează, imbibiţia ţesuturilor scade. Calităţile hidrofile ale ţesutului conjunctiv se pierd progresiv, o dată cu accentuarea procesului fibros şi cu creşterea viscozităţii substanţei fundamentale a ţesutului conjunctiv.

Trebuie luată în considerare, pe lîngă vîrstă şi greutatea bolnavilor. Excesul de grăsime corespunde unor valori scăzute ale schimburilor vas-interstiţiu sau ale lichidului extracelular global.

Scanned with OKEN Scanner

2. **Lichidul extracelular crescut** a fost găsit la al doilea lot de 14 bolnavi, cu variaţii între 27,3 şi 44,7 %, în medie 31,1 %, deci cu 6% peste normal. În acest lot intră bolnavii tineri în curs de visceralizare, cu complicaţii cardio-renale. În general, sînt bolnavi slabi.

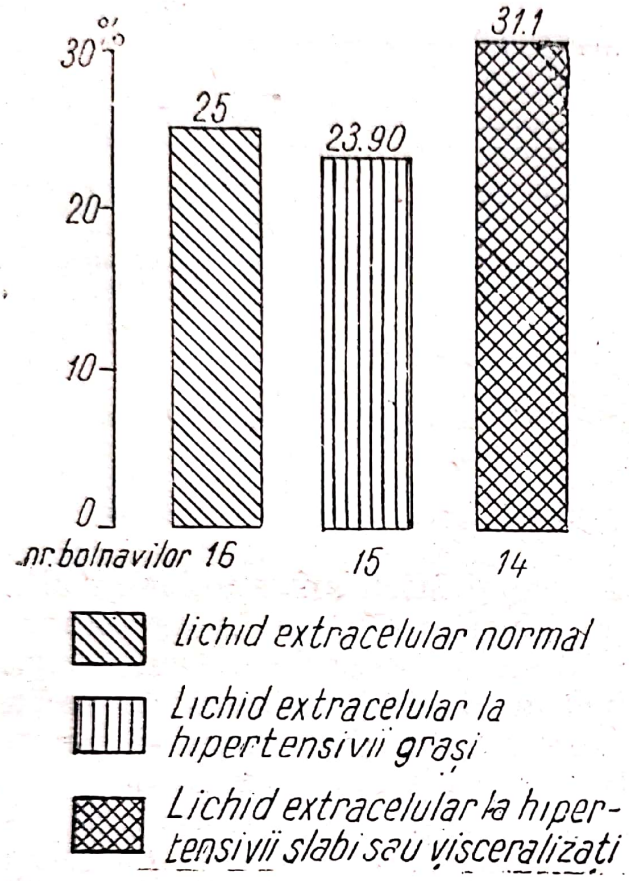


Fig. 84. — Lichidul extracelular la hipertensivi.

Rezultatele noastre se suprapun celor obţinute prin radiosulfat (3) sau prin alte metode (11, 13).

În lumina acestor date se poate spune că boala hipertensivă este o boală a tuturor capilarelor, o boală ce se însoţeşte de o presiune osmotică sanguină crescută şi de o perturbare hidro-electrolitică manifestă. Alterările capilare, osmotice sau hidrice sînt cu atît mai avansate, cu cît boala hipertonică este mai visceralizată.

Toate perturbările osmotice, capilare şi tisulare, ne-au îndreptat spre un studiu al semnelor toxice intestinale la hipertensivi.

SINDROMUL AUTOTOXIC INTESTINAL LA HIPERTENSIVI

După cum am arătat în capitolul precedent, atît aspectul clinic al bolnavilor hipertensivi, cît şi cercetarea presiunii osmotice a lichidului extracelular, precum şi cercetarea permeabilităţii capilare dovedesc o alterare capilară progresivă, cu atît mai accentuată, cu cît boala este mai avansată şi leziunile renale mai pronunţate. Observaţia clinică arată că bolnavii hipertensivi se plîng adesea de cefalee cu localizare occipitală, de ameţeli, au o vasomotricitate excesivă, uneori valuri de căldură şi edeme discrete ale gambelor, însoţite de fragilitate vasculară accentuată, epistaxisuri. Cu tot trata-

mentul hipotensiv, semnele subiective nu cedează, chiar dacă tensiunea revine aproape la cifrele normale. Pornind de la datele clinice, de la datele de literatură (1, 9) și de la interpretările date acestor tulburări subiective, ca fiind toxihistaminice, am căutat să urmărim o serie de compuși ai intoxicației intestinale. Nu se poate tăgădui că pentru a se realiza un sindrom toxic intestinal, indiferent la care bolnav, este necesar să existe, fie numai o depășire funcțională, fie chiar o alterare funcțională hepatică. Din acest motiv, am îmbinat în studiul nostru o serie de probe dintre care unele privesc funcția entero-hepatică, altele pe cea de conjugare sau pe cea de desfacere a produșilor de decarboxilare a proteinelor din conținutul intestinal.

Studiul nostru a fost făcut pe un număr de 30 de bolnavi hipertensivi, în diferite stadii evolutive ale bolii hipertensive (6).

Ca test al stadiului evolutiv am considerat densitatea urinară, fundul de ochi, raportul dintre tensiunea maximă și minimă și proba de hiperpnee.

Tuturor bolnavilor noștri le-am cercetat în urină urobilinogenul, urobilina, indicanul, reacția xantoproteică, corpii carbonilați; în scaun am controlat stercobilina și stercobilinogenul. Am asociat, la aceste teste urinare, intradermoreacția la histamină. Testele urinare au fost făcute înainte și după efort fizic minim: plimbare timp de 2—3 ore. Toți bolnavii au primit aceeași dietă. În afara semnelor de laborator, am ținut seamă de semnele clinice, care privesc tranzitul intestinal, consistența, mirosul, reacția scaunelor, culoarea tegumentelor, dermografismul etc.

Bolnavii cu tulburări subiective mari, de tipul cefalee occipitală, ameteli, sînt în general constipați, prezintă scaune tari, uneori greu mirositoare, au un facies palid-murdar cu un aspect toxic, dermografism accentuat, iar la membrele inferioare discrete edeme albe, moi, perimaleolare, uneori cu pigmentări melanice. Proba de rezistență capilară a fost totdeauna intens pozitivă. Semnele urinare ale acestor cazuri ne-au dus la următoarele constatări:

A. Urobilinogenul este normal, înainte și după efort, indiferent de stadiul în care se află hipertensiunea respectivă.

Urobilinuria este normală, în afară de formele cu insuficiență renală cronică. Bolnavul hipertensiv supus unui efort minim prezintă o urobilinurie crescută, chiar dacă este vorba de o hipertensiune în stadiul prim. Efortul minim face ca din

Scanned with OKEN Scanner

acest punct de vedere, intensitatea urobilinuriei să fie aceeaşi pentru oricare hipertensiv. Acest rezultat ne face să socotim că în mecanismul de producere al urobilinuriei se află o importantă componentă vasculară şi o dată cu ea una hepatorenală pe care efortul o pune în evidenţă.

B. Procesul toxic intestinal se exercită însă îndeosebi prin produşi de descompunere proteică incompletă. Unul dintre aceşti compuşi este indolul, un compus aromatic. Eliminările crescute de indican prin urină sînt mărturia unei resorbţii intestinale mai mari. Cercetînd indicanuria bolnavilor hipertensivi, am găsit-o uşor crescută în orice hipertonie arterială şi cu valori mari în nefroangioscleroză. După efort, indicanuria creşte în orice formă şi în orice stadiu al hipertensiunii arteriale.

C. Resorbţia unei mari cantităţi de indican în intestin trezeşte bănuiala că o dată cu el se resorb şi alţi compuşi aromatici. Plecînd de la această prezumţie, am cercetat în urina hipertensivilor reacţia xantoproteică. Reacţia xantoproteică s-a arătat negativă — în limite normale — la bolnavii cu hipertensiune nevisceralizată.

Intensitatea reacţiei creşte îndeosebi în hipertoniile arteriale complicate cu o insuficienţă renală. Întocmai ca şi urobilinuria, reacţia xantoproteică se pozitivează după efort chiar la bolnavii în curs de visceralizare.

D. Rezultatele date de evaluarea indicanuriei şi reacţia xantoproteică arată că din intestinul acestor bolnavi se resorb produsele toxice de origine proteică. De aceea, am căutat să verificăm dacă în acelaşi timp cu producerea crescută de compuşi aromatici, nu se naşte şi un surplus de decarboxilare proteică. Produşii decarboxilării proteice sînt substanţele histaminice. În acest sens, am cercetat suprafaţa intradermoreacţiei la histamină. Indiferent de stadiul evolutiv, toţi bolnavii hipertensivi şi îndeosebi cei care prezintă tulburări intestinale, sînt intoxicaţi cu histamină.

E. Porfirinele în urină, înainte şi după efort, stercobilina şi stercobilinogenul rămîn nemodificate în boala hipertonică.

F. Socotind că o parte din semnele autotoxice ale bolii hipertonice se explică printr-o alterare vasculară generalizată, alterare care pune întregul organism într-o stare de hipoxie, am cercetat dacă arderea aerobă glucidică se face pînă în stadiul de CO_2 şi H_2O. Datele clinice şi de laborator arată că aceşti bolnavi prezintă un grad de hipoxie tisulară, număr mare de globule roşii, hematocrit eritrocitar mare, proteinemie mare, edeme discrete ale gambelor, rezistenţă vasculară scăzută, care adaugă

Scanned with OKEN Scanner

la procesul de decarboxilare proteică intestinală un nou element, şi anume: producerea crescută de histamină de către ţesuturile anoxice. Şi pe această cale se completează resorbţia autotoxică intestinală. Dar, starea de hipoxie tisulară blochează probabil acţiunea coenzimei A şi, în felul acesta, inelul de legătură al celor trei metabolisme nemaiprezentînd laxitatea de a se transforma în funcţie de necesităţi, s-ar naşte un exces de acid piruvic. În caz de oxigenare insuficientă, reacţiile aerobiotice şi îndeosebi cea de activare acetică nu se pot face, molecula de acid piruvic rămîne în exces şi intoxică organismul (autointoxicaţie), dezechilibrînd astfel raportul glucido-protidic sau pe cel glucido-lipidic.

Am verificat aceste date cercetînd, prin reacţia corpilor carbonilaţi exprimaţi în acid piruvic, eliminarea de acid piruvic urinar.

Dozările compuşilor carbonilaţi, exprimate în miligrame de acid piruvic la % ml de urină, au arătat valori mari pentru toţi hipertensivii. Valorile au fost mai mari cînd hipertensiunea era asociată cu un sindrom de insuficienţă renală. Eforturile fizice cresc valorile acidului piruvic urinar. Rezultatul acesta arată că arderea aerobiotică a glucidelor se face cu greu, acidul piruvic nu poate suferi transformările necesare pentru a trece în acid oxalacetic şi prin acesta în ciclul tricarboxilic Krebs şi Martius.

Am cercetat în acelaşi timp (6) aceleaşi constante pe 30 de bolnavi cu hepatite cronice în stadii evolutive diferite şi am constatat că bolnavii hepatici, întocmai ca şi cei hipertensivi, prezintă semne de intoxicaţie piruvică, amoniacală şi histaminică, cu atît mai accentuate, cu cît procesul de alterare parenchimatoasă şi vasculară este mai avansat.

Înmănunchierea observaţiilor noastre ne-a arătat deci că hipertensivul, ca şi hepaticul, este un intoxicat cu produşi ai decarboxilării proteice, produşi aromatici intestinali şi produşi ai unei arderi glucidice incomplete (exces de acid piruvic). Procesul toxic se accentuează în urma unui efort minim. Toate aceste rezultate ne fac să ne întrebăm dacă întregul sindrom autotoxic nu este decît efectul unei anoxii generalizate care, producînd alterări ale peretelui vascular, ar bloca parţial funcţiile hepatice.

Rezultatele obţinute prin proba Landis ne-au arătat că, atît hepaticii cronici, cît şi hipertensivii, sînt bolnavi care prezintă alterări ale porozităţii capilare. Pe măsură ce procesul hepatic se apropie de ciroză sau hipertensiunea de scleroza

Scanned with OKEN Scanner

renală, alterarea capilară se accentuează. De altfel, edemul perimaleolar, ca și presiunea osmotică crescută în plasma acestor bolnavi și fragilitatea vasculară deosebită sînt semne ale alterării capilare progresive, la hepatici ca și la hipertensivi. Aceste rezultate ne permit să spunem că atît în cazul hipertensiunilor, cît și în cel al hepatitelor cronice, procesul de bază constă în alterarea funcției vasculare. Considerăm componenta vasculară a hipertensiunilor arteriale ca fiind factorul care blochează o parte din funcțiile hepatice ca: funcția antitoxică de conjugare, de hidroliză fermentativă a histaminei, de activare acetică prin insuficiență a acetilcoenzimei A, a cocarboxilazei și a acidului fosforiboflavinic. Astfel, blocarea hipoxică a funcției hepatice realizează la hepaticul pur o profundă intoxicație cu compuși rezultați din arderea incompletă a proteinelor (amoniacali) și din arderea incompletă a glucidelor care fac ca bolnavul să fie un autointoxicat intestinal. În cazul hipertensivului, hipoxia realizează o alterare vasculară și prin urmare și una hepatică, determinînd un tablou autotoxic asemănător cu cel al hepatitelor. Se poate spune deci că hipoxia determină, prin alterare vasculară, leziuni hepato-renale care, la rîndul lor, măresc starea de intoxicație a organismului. Sindromul autotoxic mărește alterarea funcțională hepato-renală și ca atare se accentuează sindromul toxic intestinal. Bolnavul hipertensiv este prin urmare, datorită unei stări hipoxice generalizate, un intoxicat cu produși histaminici, cu produși aromatici, cu acid piruvic și un intoxicat amoniacal prin lipsa acidului glutamic.

Sindromul toxic intestinal agravează anoxia hipertensivă, iar aceasta la rîndul ei intensifică semnele intoxicației intestinale.

Tratamentul tulburărilor subiective ale bolnavului hipertonic va trebui să urmărească deci suprimarea hipoxiei de origine vasculară și neutralizarea produșilor toxici intestinali.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ȘI SAREA

Este cunoscută influența pierderii de sare asupra tensiunii arteriale. Fie că este pierdută prin vărsături sau prin diaree duodenală, fie prin transpirații profuze sau prin urină (boala lui Addison, comă diabetică etc.) se instalează o hipotensiune arterială progresivă care poate duce la colaps. Administrările de sare, echilibrînd ionii extracelulari, restabilesc tensiunea arterială.

Scanned with OKEN Scanner

Datele clinice culese în urma prescrierii de diete cu sare foarte puțină, bolnavilor hipertonici, arată cum tensiunea arterială scade încetul cu încetul. Rezultatele bune obținute după dieta bogată în crudități sau după dieta imaginată de Kempner orez decorticat — se explică prin scăderea cantității de sare din organism, care are ca urmare scăderea lichidului extracelular. Reluarea alimentației sărate este urmată de o creștere tensională netă. Datele experimentale au arătat că administrările de hormoni corticosuprarenali asociați cu sare pot să producă hipertensiune arterială. Datele clinice au confirmat că asocierea îndelungată de sare cu DOCA în tratamentul bolnavilor addisonieni i-a transformat adesea din hipotensivi în hipertensivi.

În adenomul corticosuprarenal se produce un sindrom Cushing care, printre alte semne, prezintă și hipertonie arterială, uneori chiar edeme. În acest caz, excesul de hormoni minerali suprarenali a determinat o reținere crescută de sare, o creștere a lichidului extracelular și deci o creștere a tensiunii arteriale.

Toate aceste date arată că între sare și tensiunea arterială există un raport strîns și că excesul sau carența de sare din organism se asociază cu creșteri sau scăderi ale tensiunii arteriale.

BIBLIOGRAFIE

1. **Becher E.** — *Klin. Wschr.*, 1931, nr. 22—23.
2. **Ghelfgat I. L.** — *Vraci delo*, 1946, nr. 11—12, p. 879.
3. **Mackenzie W., Griffits W. H.** — *J.A.M.A.*, 1956, nr. 10. p. 116.
4. **Luisada A. A., Cardi, L.,** — Circulation 1957, 1, 113.
5. **Mihai C., Filipescu Z.** — *Chirurgia*, 1954, nr. 3, p. 110—116.
6. **Mihai C., Hulubei P., Pavelescu S.** — Sesiunea științif. IMF, București, 1956, p. 148—150, Ses. șt. I.P.S.M.F. Buc. 1956, 89.
7. **Mihai C., Filipescu Z.** — Contribuții la studiul tulburărilor hidrice în hipertoniile arteriale. Tulburări în metabolismul apei și electroliților, Ed. Centrocoop, București, 1956, p. 224—231.
8. **Mihai C., Micu D., Tănăsescu M. și Viciu E.** — Apa extracelulară la hipertensivi ; Probleme de cardiologie., vol. II, Edit. Acad. R.P.R., București, 1956, p. 257—262.
9. **Păunescu-Podeanu A.** — *Viața medicală* 1956, nr. 3, p. 78.
10. **Păunescu-Podeanu A., Țurai I., Cotăescu I.** — *Acta medica romana*, 1947, nr. 11—12,
11. **Roberts E. E., Randall H. T., Phibir P., Lipton R.** — *Surgery*, 1954, vol. 36. p. 594.
12. **Țurai I., Mihai C., Filipescu Z.** — *Chirurgia*, 1953, nr. 3, p. 32—37.
13. **Walser M., Seldin D. W., Burnett C. H.** — *Am. J. med.* 1955, nr. 18, p. 454.
14. **Perlman M. I.,** — *Klinicesc. mediține* 1957, nr. 3, p. 148—151.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al XIX-lea

SISTEMUL ENDOCRIN DE REGLARE A METABOLISMULUI HIDRIC

Printre factorii care domină schimburile hidro-electrice, un loc de frunte îl deține sistemul endocrin.

Modul de acțiune al hormonilor este diferit; unii dintre ei acționează asupra permeabilității celulare, iar alții asupra repartiției electrolitice și lichidiene, asupra permeabilității capilare sau asupra eliminărilor hidro-electrolitice.

Hipofiza are o acțiune multilaterală. Ea își exercită funcția, atît prin intermediul țesuturilor, cît și al nefronului.

Hipofiza acționează asupra țesuturilor prin creșterea hidrofiliei coloidale, iar asupra rinichiului, influența sa se exercită pe întregul sistem vascular și pe ansa lui Henle a tubului renal.

Lobul anterior secretă un hormon diuretic care blochează reabsorbția tubulară și apără astfel organismul de edem. Lobul posterior secretă hormonul antidiuretic. Acești doi hormoni hipofizari sînt în echilibru. Creșterea eliminării urinare poate lua naștere, fie printr-un exces de hormon diuretic, fie printr-un deficit de secreție de hormon antidiuretic. Oliguria poate fi determinată, fie de un exces de hormon antidiuretic, fie de o insuficiență antehipofizară.

Acest punct de vedere mai vechi trebuie înregistrat cu multe rezerve. Cercetările experimentale ale lui Heinbecker, White și Rolf au demonstrat că suprimarea lobului anterior hipofizar la un cîine cu poliurie, obținută după o leziune infundibulo-post-hipofizară, nu produce o modificare a diurezei. Datele actuale pun la îndoială existența unei proprietăți diuretice a lobului anterior.

Scanned with OKEN Scanner

Totuşi, această glandă ia parte activă în echilibrul hidro-mineral al organismului în felul următor :

a) Prin ACTH sau hormonul cortico-hipofizar, hipofiza intervine în sinteza de către corticosuprarenală a hidrocortizonului şi a corticosteronului. Raportul dintre hidrocortizon şi corticosteron influenţează bilanţul hidro-mineral al organismului.

b) Hormonul tireotrop hipofizar, biciuind secreţia hormonilor tiroidieni, produce pe această cale o reţinere hidro-salină crescută.

c) Hormonul de creştere hipofizar produce prin acţiunea sa anabolică, întocmai ca şi alţi hormoni anabolici, o reţinere de apă şi de electroliţi.

Acţiunea antidiuretică a retrohipofizei se exercită în următoarele condiţii :

a) Cînd organismul a fost pus în faţa unui exces hidric, hormonul hipofizar intră în acţiune în perioada maximă de diureză, adică intervine în momentul în care urina are cea mai mică concentraţie.

b) Acţiunea antidiuretică se exercită aupra ansei lui Henle şi asupra tubului contort distal. Hormonul măreşte reabsorbţia tubulară a apei.

c) Acţiunea antidiuretică a hipofizei se exercită asupra debitului filtrării glomerulare, cînd este diminuat.

d) Hormonii hipofizari au acţiune şi asupra ţesuturilor, prin modificarea imbibiţiei coloidale şi a permeabilităţii capilare. Dacă această acţiune se exercită pe cale sanguină, nu este mai puţin adevărat că hipofiza lucrează şi pe cale nervoasă, pe centrii metabolismului apei din hipotalamus, producînd modificări în diureză fără să existe însă vreo leziune sau vreo stînjenire funcţională a hipofizei.

Atît ţesuturile, cît şi diverse organe, pot să intervină deopotrivă în modificarea acţiunii diuretice sau antidiuretice a hipofizei, fără să existe vreo tulburare a funcţiei hipofizare. Ficatul normal blochează 58% din hormonul antidiuretic hipofizar. Dacă ficatul devine insuficient şi nu mai poate distruge decît o mică parte din hormonul antidiuretic hipofizar, tubul renal resoarbe o cantitate mare de apă, fapt care explică în parte oliguria hepaticilor şi a ciroticilor. Deci, o eliminare crescută de hormon antidiuretic hipofizar poate fi socotită, în lipsa altor semne hipofizare, ca test de insuficienţă hepatică.

Atît în cazul unui exces de secreţie a hormonului antidiuretic hipofizar, cît şi în cazul cînd organul de catabolism al

Scanned with OKEN Scanner

acestui hormon, ficatul, este lezat, bilanțul hidric va fi pozitiv. Și într-un caz și în celălalt crește inițial imbibiția interstițială, care poate fi urmată chiar de edem clinic. Adesea se ajunge la un edem subclinic prin resorbție crescută de apă în ansa lui Henle și prin creșterea hidrofiliei coloizilor tisulari.

Tot în afecțiunile hepatice, mai ales în atrofia galbenă, subacută și în cirozele avansate, pe lîngă excesul de hormon antidiuretic hipofizar se întîlnește și un dezechilibru în secreția cortexului suprarenal. Astfel, pe lîngă prezența unui hiperaldosteronism s-a observat o scădere a excreției urinare a 17-cetosteroizilor și a 17-hidroxicorticoizilor (1).

Hormonul antidiuretic hipofizar își exercită acțiunea nu numai prin rolul pe care îl are asupra resorbției apei, ci și prin efectul său vasopresor cu punct de acțiune mai ales la nivelul glomerulului renal. Asupra acestei acțiuni, părerile sînt împărțite. După unii, această componentă vasopresoare a hormonului antidiuretic ar mări filtrarea glomerulară prin creșterea presiunii în arteriola eferentă, după alții această acțiune vasopresoare se exercită la nivelul arteriolelor aferente, scăzînd filtrarea glomerulară prin spasm vascular, în fine, sînt autori care socotesc că efectul antidiuretic al hormonului ar fi urmarea unei scurt-circuitări a sîngelui direct din arteră în sistemul venos.

Datele recente arată că acțiunea vasopresoare a hormonului antidiuretic hipofizar este răspunzătoare de efectele sale asupra diurezei. Într-adevăr, în doze mari, acest hormon produce o creștere a diurezei, ca o consecință a măririi filtrării renale rezultată ea însăși dintr-o creștere a tensiunii arteriale. În cazul întrebuințării dozelor foarte mari de hormon antidiuretic, spasmul vascular fiind foarte intens, filtrarea renală este minimă și se instalează anuria. Se consideră azi că efectele diuretice sau antidiuretice ale acestui hormon sînt dependente de intensitatea acțiunii sale vasopresoare generalizate.

Bilanțul hidric negatir de origine hipofizară. În cazul resorbției insuficiente de apă în tubul renal, prin insuficiența secretoare a hormonului antidiuretic hipofizar, se produce o deshidratare a organismului, cunoscută clinic sub numele de diabet insipid.

Diabetul insipid se caracterizează prin prezența a două semne importante : sete și poliurie. Poliuria poate ajunge la valori impresionante (10—12 litri). Urina bolnavilor este lipsită de culoarea și de mirosul caracteristice, iar densitatea ei este foarte scăzută, adesea egală cu cea a apei. Scăderea densi-

Scanned with OKEN Scanner

tăţii provine dintr-o insuficientă eliminare de sare. Într-adevăr, rinichiul resoarbe în exces sarea, dar nu resoarbe apa.

Administrarea extractelor de hipofiză posterioară reduce sau suprimă setea şi diureza exagerată. În acelaşi timp creşte concentraţia urinară.

Şi administrările de diuretice mercuriale micşorează poliuria. Acest efect rezultă din echilibrarea raportului volumetric dintre spaţiul extracelular şi cel celular, produsă de aceste diuretice.

Prin împiedicarea reabsorbţiei apoase tubulare a cărei manifestare clinică este poliuria, se pierde o mare cantitate de apă. Pierderea de apă nu este însoţită şi de pierdere simultană de clorură de sodiu. Din această disociere rezultă o deshidratare cu rămînerea sării în exces în spaţiul extracelular. Această hipertonie osmotică a spaţiului extracelular determină o mobilizare de apă din celule spre interstiţii, de unde apa este pierdută prin deficienţa funcţională a tubului renal.

Noile pierderi de apă măresc şi mai mult hipertonia extracelulară, se produce o nouă stoarcere celulară şi setea devine mai intensă. Setea este deci semnul deshidratării celulare.

Micşorarea diurezei după administrarea diureticelor mercuriale îşi află explicaţia în eliminarea unei cantităţi mari de apă din spaţiul extracelular, care echilibrează pentru moment raportul osmotic dintre spaţiul extra — şi cel intracelular. Cele expuse mai sus arată că în diabetul insipid se realizează o deshidratare celulară cu o oarecare hidratare extracelulară, care reacţionează favorabil la diureticele mercuriale şi la dieta lipsită de sare. Dietele bogate în sare au un efect nociv asupra bolnavilor, deoarece ele măresc şi mai mult setea şi diureza prin accentuarea dezechilibrului dintre cele două spaţii : interstiţial şi celular.

Pentru unii autori (15, 20), polidipsia deţine rolul principal în deshidratarea din diabetul insipid. Datele experimentale au arătat că se poate realiza pe animal un diabet insipid dacă reuşim să mărim concentraţia ionică — în special cloruro-sodică — în spaţiul extracelular ; se produce o deshidratare celulară urmată de sete şi de polidipsie. Polidipsia va închide cercul vicios al acestei deshidratări.

Dar, cînd vorbim de echilibrul hidric al organismului, trebuie să subliniem strînsa corelaţie dintre sistemul supraoptic, paraventricular, tractul supraoptico-hipofizar şi lobul posterior hipofizar. Acest sistem — supraoptico-hipofizar —

Scanned with OKEN Scanner

secretă doi hormoni cu acțiune în balanța hidrică : ocitocina și vasopresina.

Sindromul hiperhidropexic. C. I. Parhon a descris un sindrom clinic caracterizat prin oligurie, urini cu densitate mare, edeme și creștere în greutate, sindrom pe care l-a denumit sindrom hiperhidropexic. Semnele de mai sus arată că acest sindrom ar fi diametral opus diabetului insipid, din care cauză a fost numit și antidiabet insipid.

Se pare că acest sindrom se datorează unui exces de hormon antidiuretic, care, după cum se știe, mărește resorbția de apă și accentuează cloruria. El face să dispară setea o dată cu apariția edemului subclinic (volum extracelular crescut) sau clinic. Din anumite puncte de vedere s-ar părea că în aceste cazuri crește hidrofilia tisulară. Proba de diluție și de concentrație arată că în aceste cazuri există într-adevăr o eliminare tardivă a apei, că rinichiul concentrează bine, dar că nu poate dilua. Prin elementele acestea noi, sindromul hiperhidropexic nu mai are un aspect patogenic unitar, căci el poate fi întîlnit și în cazul cînd hidrofilia tisulară crește, prin exces de estrogeni și de corticosteroizi sau prin insuficiență tiroidiană. Chiar și hepatita cronică cu evoluție progresivă poate realiza un sindrom hiperhidropexic. Datele recente din literatură insistă asupra factorului tisular în patogenia edemului și construiesc o entitate clinică, denumită „sindromul renal extrarenal", care prezintă toate caracteristicile clinice descrise mai sus, ca fiind ale sindromului hiperhidropexic. Apar o hiperhidratare celulară și o oligurie hipertonică. Experimental s-a putut obține, prin administrare de hormon antidiuretic hipofizar, un sindrom de intoxicație cu apă.

Medulosuprarenala intervine în metabolismul apei prin acțiunea vasopresoare a adrenalinei și noradrenalinei. Administrați în doze mici, acești hormoni produc o vasoconstricție a arteriolei eferente, măresc filtrarea renală și deci diureza. Este foarte probabil că pe această acțiune se sprijină și tratamentul recomandat de Volhard (37, 36) în glomerulo-nefritele difuze a căror tensiune arterială nu scade, fie prin șocuri cu apă prelungite, fie prin asocierea șocului cu apă cu 1/2 mg de adrenalniă.

Dacă dozele de adrenalină sînt mari, vasoconstricția generalizată și a vaselor renale provoacă o scădere a diurezei. O dată cu diminuarea debitului urinar adrenalina produce și o scădere a concentrației de sare din urina eliminată.

Pe lîngă aceasta, adrenalina intervine în menținerea balanței hidro-minerale și pe cale indirectă, modificînd secreția

Scanned with OKEN Scanner

de hormon antidiuretic hipofizar. În urma administrării de adrenalină, se asistă și la o nouă repartiție a electroliților și

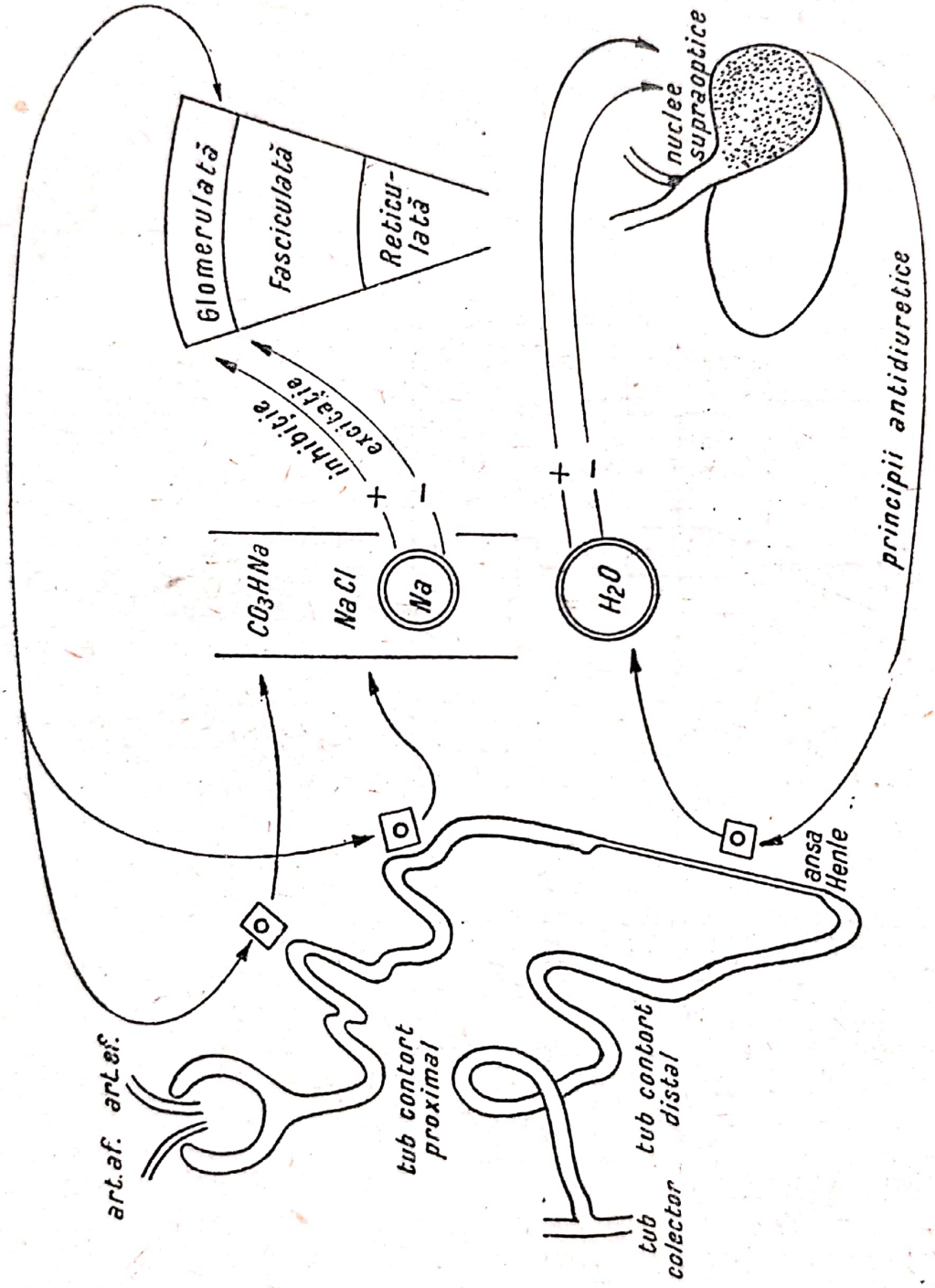


Fig. 85. — Schema resorbției succesive a Na, Cl și H_2O (*după Lichtwitz*).

îndeosebi la o creștere a cantității de K^+ extracelular. Această creștere potasică s-ar datora în mare măsură mobilizărilor glucidice, chiar celulare, pe care le provoacă adrenalina și care mobi-

lizează, în același timp, și potasiul. Dacă adrenalina este administrată — experimental — timp îndelungat, organismul este spoliat de Cl și de Na și se produce o trecere excesivă de K din celule spre interstiții. Prin pierderea de Cl și de Na, cît și prin mobilizarea glucidică, adrenalina crește potasiul extracelular.

Corticosuprarenala intervine în echilibrul hidric, favorizînd resorbția de NaCl de la nivelul primului tub contort.

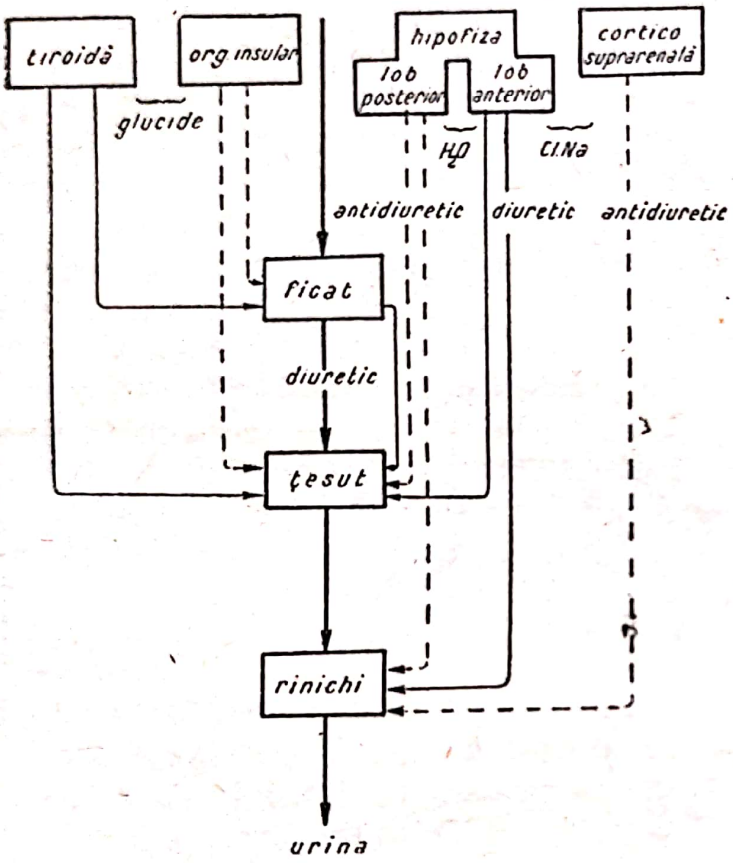


Fig. 86. — Factorii ce intervin în metabolismul apei (*după Litarczek și colaboratorii*).

Reproducem după Lichtwitz (16, 17, 19) în figura 85 mecanismul de acțiune al hormonilor suprarenali și hipofizari, iar în figura 86 factorii care intervin în metabolismul apei.

Se remarcă în figura 86 că, pentru menținerea echilibrului hidric, în afară de ingesta și de excreta, trebuie să ținem seama de absorbția intestinală, de intervenția hepatică și tisulară (a prerinichiului) și de puterea de eliminare renală. Aceste elemente sînt însă sub dependența a o serie de factori ce-și exercită acțiunea, fie prin intermediul țesuturilor, cum sînt tiroida, hipofiza, fie asupra tubului renal (corticosuprarenala, hipofiza prin ACTH și ADH). Se recunosc două sisteme cu acțiune asupra echilibrului hidric, unele ce au acțiune antidiuretică (hipofiza prin hormonul antidiuretic ADH, corticosuprarenala) și insulina. Din figură se observă că acțiunea diferiților hormoni este perfect echilibrată, formîndu-se cupluri de organe cu acțiune diuretică alături de altele antidiuretice. Astfel, un prim cuplu antagonist este realizat de tiroidă și organul tisular, al doilea de cei doi lobi hipofizari, iar al treilea de lobul anterior hipofizar și cortexul suprarenal.

Administrările de dezoxicorticosteron provoacă o retenție hidro-salină.

Administrările îndelungate de cortizon produc, după Sprague, o balanță potasică negativă și o hipercloremie asociată cu alcaloză sanguină.

Prin administrarea de cortizon iau naștere tulburări hidrosaline care imită sindromul umoral al bolii lui Cushing. Într-adevăr, în adenomul corticosuprarenal Cushing se instalează o reținere de sodiu și o alcaloză, prin eliminare crescută de K și de Cl (hipocloremie asociată cu sindrom de carență potasică).

Cortizonul are o influență precisă asupra debitului cardiac, asupra schimburilor dintre vase și interstiții și asupra menținerii tensiunii osmotice a lichidului extracelular. Influența cortizonului asupra circulației este confirmată de creșterea tensiunii arteriale la addisonienii tratați cu acest hormon. Hipertensiunea arterială, însoțită de edeme declive ce apar la bolnavii cu poliartrită cronică evolutivă care au primit vreme îndelungată cortizon, subliniază influența pe care acesta o are asupra balanței hidrominerale. Schematic, se poate spune că suprarenala, prin cortexul său, secretă trei grupe de hormoni :

1. În primul grup sînt hormonii cu acțiune de reglare a apei și a electroliților, grupul hidro-mineral.

2. Al doilea grup — protido-glucidic — deține controlul metabolismului glucidelor. Acești hormoni au acțiune hiperglicemiantă și glicogenopexică. Prin creșterea depozitelor tisulare de glicogen se mărește rezistența la agresiune, la toxice, șoc etc.

3. Hormonii androgeni. Importanța acestei grupe hormonale în metabolismul hidric și electrolitic este bine cunoscută.

1. Din primul grup al hormonilor corticosuprarenali, ce au acțiune mineraloreglatoare, s-au izolat doi hormoni, cu acțiune importantă : acetatul de dezoxicorticosteron și electrocortina sau aldosteronul (2, 34).

Acetatul de dezoxicorticosteron inhibă eliminarea urinară de NaCl, mărind în schimb eliminările de K urinar. Prin administrare de DOCA se produce deci o reținere crescută de sare și se mărește volumul lichidului extracelular, care poate ajunge uneori pînă la edeme. În caz de administrare îndelungată de DOCA, dezechilibrul osmotic, creat prin retenția hidro-minerală interstițială excesivă, produce și o alterare a schimburilor prin membrana celulară, care atrage după sine un început de transmineralizare cu trecere de sodiu în celule în același timp cu ieșirea K din celule în spațiul interstițial. Eliminările crescute de K pe cale urinară, asociate cu reținere crescută de sodiu în

Scanned with OKEN Scanner

umori, strică raportul Na/K. Dacă administrarea de DOCA este îndelungată şi masivă, mărirea spaţiului extracelular se asociază cu o creştere a tensiunii arteriale şi în cele din urmă oliguria face loc unei poliurii cu toate caracterele poliuriei diabetului insipid (10). În aceste cazuri, administrarea de hormon antidiuretic hipofizar nu poate opri poliuria insipidă (8). Hormonul antidiuretic hipofizar are putere inhibitoare numai asupra diurezei insipide ce apare după administrare de doze mici de DOCA. În general, poliuria insipidă, ca şi manifestările hipertensive ale bolnavilor trataţi cu DOCA, apar după un tratament îndelungat şi cu doze mari de hormoni.

Din cele de mai sus reiese că dezoxicorticosteronul sub formă de acetat (DOCA) are o acţiune netă asupra bilanţului hidro-mineral prin mărirea resorbţiei tubulare de sodiu, prin creşterea concentraţiei de sare din interstiţii şi prin accentuarea eliminării urinare de potasiu (39). Acţionînd în felul acesta, DOCA produce un edem extracelular şi poate, în timp, să determine nu numai o hipertonie arterială, dar şi o lipsă potasică care va avea semne caracteristice. Întrebuinţarea de DOCA pentru a echilibra balanţa hidro-minerală a bolnavului chirurgical operat poate să ducă la o accentuare a dezechilibrului în repartiţia volumetrică lichidiană, determinat de boala postoperatoare propriu-zisă şi să grăbească pierderea potasică pe cale urinară. Dacă organismul nu are uneori depozite de potasiu, iar celula renală nu-şi modelează eliminările potasice în funcţie de cantitatea de K aflată în umori (32), adică dacă rinichiul nu economiseşte eliminările urinare de potasiu, deficitul de potasiu al operatului va fi şi mai accentuat după administrarea de DOCA. Mai mult decît atît, echilibrul potasic al organismului este păstrat prin ingestia alimentară zilnică. Bolnavii chirurgicali sînt în general alimentaţi cu greutate şi ca atare pierderea urinară nu poate fi compensată, ea fiind întreţinută de ieşirea K din celule în spaţiile lacunare. Este probabil că procesul de transmineralizare a bolnavului operat să fie accentuat si de nevoile energetice crescute ale acestuia. Din acest motiv se produc mobilizări de glucide, care părăsesc celula o dată cu K, favorizînd înlocuirea lui cu Na^+ aflat în exces în interstiţiu (33, 38).

Aldosteronul sau electrocortina este ultimul hormon mineraloreglator corticosuprarenal izolat. Acţiunea sa este mult mai puternică decît aceea a DOCA (aproximativ de 25—30 de ori mai mare), producînd reechilibrări hidro-electrolitice rapide. Se remarcă mai ales acţiunea rapidă asupra balanţei sodice. Influenţa asupra potasemiei şi a potasiuriei este mai mică şi

Scanned with OKEN Scanner

anume doar de cinci ori mai mare decît a celuilalt hormon (34).

Aldosteronul a fost izolat în 1952, iar formula chimică a fost stabilită în 1954. Electrocortina este un izomer al cortizonului şi anume 18-oxicorticosteron. Cum grupul 18, în natură, este oxidat în aldehidă, i s-a pus hormonului numele de aldosteron.

Însuşi procesul de biosinteză al aldosteronului stă sub acţiunea echilibrului mineral al organismului. Modificările cantitative de ACTH influenţează mai puţin biosinteza electrocortinei decît echilibrul hidro-mineral (22, 23, 24, 25, 34).

Electrocortina are acţiune similară cu DOCA, mărind reţinerea de sodiu. Aldosteronul este inactiv în ceea ce priveşte eliminările hidrice (34).

Administrarea terapeutică a electrocortinei la addisonieni a arătat că, deşi se produce echilibrarea electrolitică, reţinerea apei interstiţiale nu a crescut, iar tensiunea arterială a rămas neinfluenţată (24). Cu toate acestea, aldosteronul nu este lipsit de nocivitate.

Administrat în cantitate mare şi la oameni sănătoşi s-a văzut că produce o reţinere crescută de sare şi de apă, în vreme ce influenţează puţin potasiuria. Un aspect asemănător cu perturbările descrise mai sus, prin exces terapeutic de electrocortină, a fost descris în patologia umană de Conn, sub numele de aldosteronism (8), care ar fi expresia clinică a unui adenom corticosuprarenal. Printre semnele caracteristice ale sindromului de aldosteronism citǎm : hipernatremia, hipokaliemia alcaloza, crizele de tetanie prin alcaloză, slăbiciunea musculară, astenia, parestezиile, edemele, polidipsia, poliuria, hiperaldosteronuria, hiperpotasiuria, hipertensiunea arterială.

În afara sindromului de aldosteronism primitiv, s-a găsit o aldosteronurie crescută şi la bolnavii cardiaci decompensaţi, la bolnavii renali (22, 32) şi operaţi [Alexrad (2)]. Ar fi vorba în aceste cazuri şi de un sindrom de hiperfuncţie corticosuprarenală caracterizat mai ales printr-un exces secretor de electrocortină, ce ar mări reţinerea de sodiu şi ar creşte edemele. Întrebuinţarea cortizonului, scăzînd aldosteronemia, blochează reabsorbţia de sodiu şi remite astfel edemele.

Aldosteronul are deci un efect reglator asupra dezechilibrului hidro-mineral al bolnavului addisonian sau al bolnavului suferind de o insuficienţă corticosuprarenală. Aldosteronul are o acţiune puternică asupra sodiului, o acţiune mai puţin intensă asupra potasiului şi este fără efect asupra apei.

Scanned with OKEN Scanner

Al doilea grup de hormoni corticosuprarenali sînt cei cu acțiune hiperglicemiantă și glicogenopexică. Chiar și acest grup glicoreglator are acțiune asupra echilibrului hidro-mineral.

Corticosteronul mărește retenția de sodiu la fel ca și DOCA. În grupul glicocorticoizilor sînt cuprinși 11, 17-oxisteroizi dintre care cei mai importanți sînt cortizonul și hidrocortizonul. Aceste substanțe au acțiune catabolică proteică, măresc neoglucogeneza din proteine, favorizează depunerea de glicogen în mușchi, în ficat și măresc coeficientul de utilizare lipidică. Glicocorticoizii, prin acțiunea lor metabolică, influențează indirect și echilibrul hidro-mineral. Aldosteronul lucrează electiv și intens asupra sodiului, în schimb glicocorticoizii — cortizonul sau hidrocortizonul — au o acțiune hotărîtoare asupra potasiului. Ei favorizează mai ales migrarea K în afara celulei și măresc eliminarea lui urinară. În felul acesta, printr-o eliminare crescută de potasiu, pe cale urinară, în urma administrării de hormoni suprarenali, se ajunge la un sindrom de lipsă potasică, întîlnit adesea în clinică după administrarea îndelungată de cortizon. Eliminarea crescută de K prin urină este strîns legată de acțiunea catabolică proteică a acestor hormoni. Se poate spune (3) că grupul hormonilor glicoreglatori poate produce un dezechilibru potasic prin trei mecanisme : 1) prin hiperpotasiurie ; 2) prin hiperpermeabilizare a membranei celulare și 3) prin proces distructiv proteic.

La începutul administrărilor este posibil ca excesul de eliminare potasică pe cale renală să ducă la treceri crescute de K din celulă spre interstiții. Un timp îndelungat, hiperpotasiuria și hiperpermeabilizarea membranei celulare sînt factorii ce se înlănțuie în patogenia sindromului de lipsă potasică. Dar, ceva mai tîrziu, încep eliminări potasice prin distrucția proteică, care și ea, asociată la hiperpermeabilizarea membranei celulare provoacă o eliminare crescută de potasiu urinar. Modificările permeabilității membranelor determină o ștergere a diferențelor osmotice și, în urma ieșirii potasiului din celulă, o pătrundere a sodiului în celulă.

Cortizonul administrat în cantitate mare, după o perioadă de reținere crescută hidro-salină, produsă printr-o activare a retroresorbției sării la nivelul tubului proximal, dă naștere la o poliurie insipidă. Efectele cortizonului sau ale hidrocortizonului se suprapun astfel în mare parte acțiunii DOCA. Toți hormonii citați mai sus pot da naștere, după o perioadă îndelungată de administrare în cantități mai mari, unei poliurii insipide. Diferența dintre poliuria insipidă provocată de cor-

Scanned with OKEN Scanner

tizon și cea dată de DOCA constă în aceea că prima este influențată, încetează după tratament cu hormoni antidiuretici hipofizari, în vreme ce poliuria insipidă, produsă de DOCA, este oprită de administrarea unei diete declorurate și nu este influențată de hormonul antidiuretic hipofizar.

Modificările de permeabilitate ale membranei celulare, ce au luat naștere în urma administrării de steroizi glicoreglatori suprarenali, produc uneori și alte tulburări în afara unui dezechilibru potasic negativ. Astfel, dacă administrarea de steroizi glicoreglatori este urmată de creșterea cantității de K interstițial, fără modificarea eliminării urinare potasice, așa cum se întîmplă în nefrite, apare un sindrom de hiperpotasemie. Dacă se asociază la hiperpermeabilizarea membranei o hiperpotasiurie, ne aflăm în fața unui sindrom de lipsă potasică. Cum eliminarea crescută de K se însoțește de o reținere crescută de Na, apare în acest caz o creștere a pH-ului sanguin, o alcaloză cu semnele ei caracteristice. Datorită acestor fapte, tratamentul corector hidro-electrolitic poate genera, prin el însuși, o serie de perturbări ce trebuie să fie bine cunoscute spre a fi preîntîmpinate. Iau naștere astfel tulburări musculare și electrocardiografice, care pot fi înlăturate prin administrarea de potasiu.

Aceste date confirmă rezultatele experimentale obținute cu hormoni suprarenali asupra distribuției minerale și lichidiene.

Repartițiile noi electrolitice, pierderile de potasiu pe cale urinară, sărăcirea celulei în K și catabolismul proteic neoglicogenetic pot duce pînă la alterări grave ale tramei proteice a substanței fundamentale și chiar și ale tramei osoase. Astfel se explică apariția osteoporozelor postterapeutice, rezultate din administrarea îndelungată de glicocorticoizi. Aceeași acțiune catabolică proteică are ca urmare apariția osteoporozelor din sindromul lui Cushing și din acromegalii. În momentul alterării conjunctive generalizate se accentuează și mai mult dezechilibrul hidro-mineral și se strică raportul P/Ca. Devierea raportului P/Ca, ca și modificările osmotice survenite în interstiții și celule aduc după ele elemente noi care măresc disproporția dintre raporturile volumetrice lichidiene vas/interstițiu pe de o parte și interstițiu/celulă pe de altă parte.

Acest sindrom terapeutic este o realitate de care trebuie să ținem seamă, deoarece hormonoterapia, chimioterapia și antibioticele, deși au schimbat mult tabloul clinic al bolilor, atrag totuși după ele perturbări foarte mari, care cu greu pot fi înlăturate. Dacă altădată se vorbea despre complicațiile bolilor, care adesea erau mortale, azi complicațiile terapeuticii sînt

Scanned with OKEN Scanner

tot atît de frecvente şi nu mai puţin grave. Pentru a ilustra această afirmaţie prezentăm foaia de observaţie a bolnavului K. P. îngrijit de noi în clinica medicală a Spitalului „C. Davila".

Bolnavul K. P., în vîrstă de 60 de ani, se internează în clinică pentru crize intricate de astm, crize ce se repetă din ce în ce mai des şi care s-au transformat într-un veritabil *status astmaticus*. Primele accese au apărut cu 30 de ani înainte şi de atunci bolnavul a încercat toate tratamentele indicate şi se pare că ele au dat oarecare rezultate pînă în ultimele luni, cînd crizele nu mai sînt influenţate de nimic.

În urma terapeuticii cu cortizon apar un edem difuz, cu elemente purpurice ici, colo, o stare de somnolenţă ce a durat timp de aproximativ trei săptămîni şi un edem pulmonar acut. Bolnavul a slăbit progresiv, forţa musculară i-a diminuat. Toate accidentele apărute, ca şi întreaga modificare a stării generale, a bolnavului sînt efectul tratamentului cu cortizon. Chiar şi edemul pulmonar acut a fost expresia unei hiperpermeabilizări a membranei celulare, capilare şi alveolare, hiperpermeabilizare ce a permis o exsudare masivă intraalveolară, într-un moment în care bolnavul prezenta un edem tisular difuz. Mai mult decît atît, noi credem că bolnavul, în loc să profite de pe urma tratamentului, şi-a înrăutăţit starea generală.

Într-un caz similar, internat în clinica medicală a Spitalului „C. Davila", pentru un astm esenţial, s-a făcut un tratament combinat cu ACTH şi cortizon. Astmul a cedat. Au apărut în schimb o serie de tulburări, ca edeme ale membrelor inferioare, o acnee rebelă, stare subfebrilă, pigmentaţie melanică a pliurilor digitale şi palmare, a feţei chiar, şi dureri vii difuze în toate articulaţiile, mai ales în coloana cervico-dorsală şi în articulaţiile mici.

Pe o radiografie pulmonară se constată o bronşiectazie bazală bilaterală, iar pe o radiografie a coloanei vertebrale se observă un proces incipient de osteoporoză. Toate aceste semne, care s-au intensificat în ultimul timp, deşi tratamentul cortizonic a fost întrerupt 7 luni, sînt considerate de noi ca manifestări postterapeutice. Procesul bronşiectatic, ca şi cel osteoporotic, alături de un discret edem clinic persistent, denotă un catabolism protidic intens, rezultat din tratamentul cortizonic.

Din cauza greutăţilor întîmpinate în mînuirea steroizilor cortexului suprarenal, de care am vorbit pînă acum, se încearcă prepararea de noi derivaţi a căror acţiune să fie cît mai puţin nocivă organismului. Astfel s-a ajuns la prepararea derivaţilor halogenaţi ai cortizonului, dintre care citäm 9-alfa-fluor-hidrocortizonul, 9-alfa-clorhidrocortizonul şi acetatul de 9-alfa-bromhidrocortizon. Prin introducerea halogenilor, cortizonul păstrează proprietăţile de reglare a echilibrului hidro-mineral, în dauna acţiunii sale glicoreglatoare care diminuează sau chiar dispare. Dintre compuşii halogenaţi ai cortizonului, compuşi cu acţiune mineraloreglatoare, 9-alfa-fluor-hidrocortizonul ar avea un rol important asupra reţinerii sării.

Reţinerea hidro-electrolitică produsă prin tratamentul cu cortizon a făcut să se caute un compus care să poată fi aplicat

Scanned with OKEN Scanner

chiar în bolile însoțite de edeme. Cercetările întreprinse asupra acțiunii steroizilor în stările edematoase ale insuficienței hepatice, ale insuficiențelor cardiace, în ciroze, au îndreptățit speranța în rezultate bune prin întrebuințarea cortizonului în aceste boli. Într-adevăr, Herzog în 1955 (12) introduce în terapeutică Δ-cortizonul sau metacortandracinul, compus cu mare putere antiedematoasă, îndeosebi în edemele cronice.

În mecanismul de producere al oricărui edem, indiferent dacă este renal, hepatic, cardiac sau carențial, notăm o reținere crescută de apă și de sare în interstiții. Prin aceasta se naște o filtrare glomerulară scăzută, în timp ce reabsorbția tubulară a apei este crescută.

Cercetările întreprinse în ultimul timp socotesc că la formarea edemelor contribuie hormonul antidiuretic hipofizar și cortexul suprarenal, și mai ales un factor ce ar reține în mod electiv sodiul (aldosteronul). Într-adevăr, în cursul diverselor edeme cronice, dozările făcute au arătat o creștere a hormonului antidiuretic hipofizar și o creștere a aldesteronemiei. Orice tendință la edem, determinînd o modificare osmotică, va influența osmoceptorii (9, 24, 25), fapt ce va avea ca urmare o creștere a secreției de ADH și de aldosteron. Astfel, în tubul renal se vor resorbi sodiul și apa aflate în exces, care vor fi înmagazinate în interstiții, unde crește volumul lichidian. Ținînd seama de acest aspect al edemului cronic (9, 24, 25), metacortandracinul va trebui să inhibe reabsorbția facultativă de apă, să nu mărească reabsorbția tubulară de sodiu și să remită dezechilibrul osmotic sanguin. Într-adevăr, Δ-cortizonul sau Δ-hidrocortizonul măresc eliminarea de apă, scad reabsorbția tubulară de sodiu, cresc aldosteronuria și remit dezechilibrul osmotic plasmatic. Mecanismul intim al acțiunii sale este necunoscut. Se presupune că prin reechilibrare osmotică scade secreția de ADH și crește aldosteronuria, cu alte cuvinte hormonii care măreau reținerea hidrică și sodică din organism.

Tratamentul cu Δ-cortizon a dat rezultate bune în edemele cronice ale icterelor edematoase, ale cirozelor, în edemele cardiace și chiar în edemele carențaților (9, 18).

O acțiune asemănătoare cu a corticosteroizilor suprarenali o exercită asupra reglării hidro-minerale și alți steroizi ca hormonii androgeni, progesteronul și hormonii estrogeni. Într-un capitol aparte studiem modul de acțiune al acestor hormoni.

Bilanțul hidroclorurat negativ de origine corticosuprarenală. Insuficiența hormonilor minerali se traduce prin creșterea pierderilor urinare de sare.

Scanned with OKEN Scanner

Rinichiul își pierde supleţea obișnuită de a-și adapta acţiunea la cantitatea de sare ingerată. La omul normal, cînd ingestia de sare este minimă, eliminările de NaCl prin rinichi sînt micșorate sau complet suprimate. Rinichiul bolnavului addisonian nu-și mai adaptează eliminările de sare la echilibrul hidromineral al organismului. Cu toate că ingestia de sare poate fi scăzută, eliminările renale se accentuează și, deși organismul întreg prezintă o serioasă lipsă de sare, prin urină continuă să se piardă cantităţi mari de clorură de sodiu. Bolnavii au un veritabil diabet sodic, semn important al bolii lui Addison.

O dată cu instalarea diabetului cloruro-sodic ia naștere o carenţă mare de sare a întregului spaţiu extracelular, cu scăderea presiunii osmotice a lichidului extracelular, urmate de un exces osmotic în spaţiul celular. Acest dezechilibru osmotic instalat de ambele părţi ale membranei celulare provoacă o trecere de apă în celule, favorizată de creșterea permeabilităţii membranei celulare, determinată la rîndul ei de dezechilibrul hormonal.

În felul acesta, o parte din apă trecînd în celule, iar o altă parte pierzîndu-se prin urină, diureza acestor bolnavi nu se modifică decît în perioada finală, cînd apare o deshidratare extracelulară cu hiperhidratare celulară.

Deshidratarea extracelulară se manifestă prin semne vasculare : hipotensiune arterială, hemoconcentrare ; prin semne tisulare — uscăciune a pielii, hipotonicitate a globilor oculari, ochi înfundaţi în orbite etc., precum și prin semne umorale (scădere a sodiului plasmatic, K plasmatic crescut, hipoglicemie, rezervă alcalină scăzută, hipercalcemie, fosfatază plasmatică crescută etc.)

La o bolnavă internată în Spitalul „I. C. Frimu", pentru boala lui Addison, am găsit un lichid extracelular reprezentînd 24,8% din greutatea ei corporală, în plină perioadă hipotensivă. Dozarea sării în sînge a înregistrat valori peste normal, fapt ce ne-a făcut să ne îndoim de rezultatul de laborator. Raportînd însă cantitatea de NaCl găsită la volumul global al lichidului extracelular, am constatat că, deși cifra cloremiei era crescută, organismul prezenta totuși un deficit cloruro-sodic.

Acest fapt arată că rezultatul de laborator trebuie bine interpretat, deoarece, sub o cifră crescută, el poate ascunde totuși o carenţă de sare. Prezenţa unei valori ușor crescute de NaCl nu exclude deci o insuficienţă suprarenală.

Administrările de hormon mineral cortical și de sare înlătură, la acești bolnavi, deshidratarea extracelulară și reechilibrează permeabilitatea celulară și renală.

Scanned with OKEN Scanner

Administrările prelungite de dezoxicorticosteron (percorten) au dus, în cazul bolnavei noastre, la apariția de edeme care erau efectele creșterii cantității de sare din interstițiu și a volumului lichidului extracelular. Dozările făcute, zece zile după administrarea de percorten, au arătat pentru lichidul extracelular cifra de 30,40% față de cifra de 24,8%, cît era înainte de începerea tratamentului. Edemele erau însoțite de senzație de sete, semn de deshidratare celulară. În cazul nostru, administrările de hormon mineral cortical au favorizat o reechilibrare vasculară, iar la un moment dat chiar o tendință la hipertensiune arterială cu edeme discrete la membrele inferioare. În acest stadiu, la două luni după începerea tratamentului, am dozat lichidul extracelular, care a înregistrat o creștere pînă la 33% din greutatea corporală. Am distanțat mai mult administrările. După un an, bolnava face o infecție amigdaliană asociată cu vărsături incoercibile și cu hipertermie.

Cu toate administrările de sare și de antibiotice, bolnava trece în comă și moare rapid din cauza septicemiei.

Insuficiența suprarenală se însoțește de deshidratare extracelulară asociată cu hidratare celulară. Din punct de vedere umoral, boala lui Addison realizează un sindrom lichidian diametral opus diabetului insipid, caracterizat prin hidratare extracelulară asociată cu deshidratare celulară.

În hipercorticismul suprarenal se ajunge la un dezechilibru hidro-mineral net, asupra căruia am insistat mai sus. În sindromul lui Cushing, pe lîngă reținerea de sodiu și de apă, se produc pierderi mari de K și de Cl. Hipercorticismul suprarenal determină o stricare a raportului Na/K la nivelul celulei, datorită potasiuriei crescute, alimentate continuu de ieșirea potasiului din celulă și înlocuirea lui prin Na. În acest fel se naște, atît un sindrom de lipsă potasică asociată cu o alcaloză ce nu poate fi corectată fără săruri de K, cît și un edem extracelular.

Între grupele hormonale corticosuprarenale există antagonisme funcționale care se pot accentua cu predominația uneia sau cu insuficiența alteia. În clinică se întîlnesc sindrome disociate de hipercorticism suprarenal sau de insuficiență corticosuprarenală. Schema imaginată de A. Pratsicos din Atena, corespunde unei realități clinico-experimentale (fig. 87).

Această figură arată un echilibru perfect între cele trei tipuri de hormoni corticosuprarenali, care pot să realizeze o economie hidrică, electrolitică și metabolică absolut echilibrată, deși, în cazul unei insuficiențe suprarenale sau în cazul unui hipercorticism, nu toate grupele hormonale sînt în același

Scanned with OKEN Scanner

mod interesate. Datorită acestei interesări deosebite a grupurilor hormonale corticosuprarenale, se ajunge la aspecte clinice deosebite în cadrul aceleeași insuficiențe sau hiperfuncții suprarenale. Numai dacă admitem aceste disocieri în funcțiile diferitelor grupuri hormonale ilustrate schematic în figura 87,

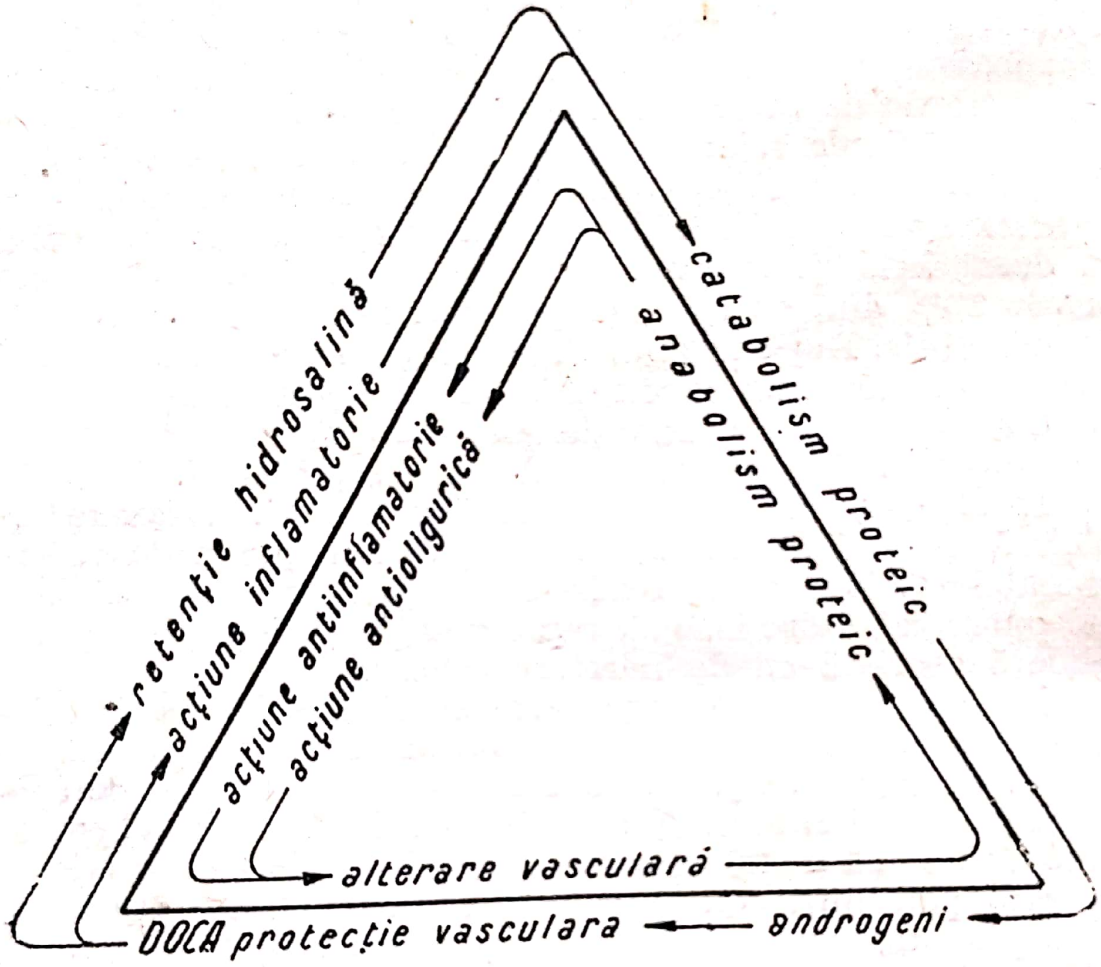


Fig. 87. — Schema Pratsicos.

se poate explica variabilitatea infinită a manifestărilor clinico-umorale. Dacă ținem seama și de faptul că cele trei grupe hormonale corticosuprarenale sînt secretate de trei zone celulare diferite, este cu atît mai ușor de înțeles de ce pot apărea insuficiențe corticosuprarenale cu semne de hipocorticism disociat. Dacă există o simplă atingere a mineralocorticoizilor vor apărea tulburări ce țin de seria hormonilor androgeni și seria nutrițională. Aspectul schematic al figurii este doar o imagine ideală a antagonismului funcțional dintre cele trei grupe hormonale corticosuprarenale. În clinică, schema didactică de mai sus nu poate corespunde decît parțial realității, cu atît mai mult,

cu cît nu toate cercetările au obținut rezultate concordante între datele biologice și cele clinice. Totuși, clinica a dovedit existența sindromelor disociate, atît în insuficiența cortico-suprarenală, cît și în diferitele forme de hipercorticism suprarenal.

Paratiroidele, stăpînind metabolismul calcic, pot interveni pe cale indirectă în repartițiile hidro-electrolitice. Într-adevăr, lipsa calcică, datorită unei alcaloze sau unei insuficiențe paratiroidiene, modifică permeabilitatea membranei capilare și chiar pe cea a membranei celulare. În acest fel, schimburile pe de o parte și de alta a acestor membrane tind să șteargă diferențele osmotice, să ducă la un proces de transmineralizare. Modificările în raportul P/Ca, ca și modificările procesului de fosforilare situat sub dependența altei glande, determină alterări care sînt adesea consecința unor modificări în trama proteică a substanței fundamentale conjunctive. Aceste modificări ale viscozității conjunctivului sînt cauza unor perturbări hidro-electrolitice urmate de tendință la edem.

Epifiza se pare că are și ea un rol în menținerea echilibrului hidro-mineral. Cercetările lui Milcu și colaboratorii arată că extractele epifizare au un rol important în creștere. Așa cum am mai spus, orice proces de creștere, de depozitare proteică, grasă sau glucidică, se face cu reținere de apă. Acțiunea acestei glande în echilibrul hidro-mineral ar fi indirectă. În această privință trebuie să spunem că o bolnavă care a primit epifizan și care în timpul tratamentului face o hepatită epidemică prezintă un spațiu extracelular crescut și edeme ale membrelor inferioare chiar în perioada de început a icterului, atunci cînd de obicei edemul este subclinic. Lipsesc date precise, care să arate o acțiune de netăgăduit a acestei glande asupra metabolismului hidro-mineral.

Tiroida. În nefrozele lipoidice, unde se presupune o insuficiență tiroidiană, administrarea hormonului tiroidian a produs deseori activarea diurezei și scăderea edemelor.

Tiroida participă la bilanțul hidric prin :

a) Activarea arderilor tisulare, b) acțiunea ei asupra glandelor sudoripare, c) exacerbarea peristalticei intestinale.

Prin hormonul său catabolic, tiroida activează arderile tisulare. Chiar și acțiunea diuretică a hormonului tiroidian este pur tisulară.

Același hormon mai activează și secreția sudoripară, transpirațiile abundente fiind unul din semnele hipertiroidismului. Tiroida dirijează schimburile dintre vase și interstiții.

Scanned with OKEN Scanner

Hipertiroidismul și schimburile capilare. Am studiat permeabilitatea capilară la patru basedowieni și în toate patru cazurile am găsit-o crescută. Filtratul capilar a fost totdeauna crescut și însoțit de pierdere proteică. Această hiperpermeabilizare capilară generalizată a fost notată de Eppinger, care a dovedit existența la acești bolnavi a unei „albuminurii în țesuturi". De aceea, se poate spune că tiroida intervine în echilibrul hidro-salin prin acțiunea sa tisulară, extrarenală.

Socotim că această „albuminurie în țesuturi" nu ține de acțiunea vasculară propriu-zisă a hormonului tiroidian. Se știe că în tireotoxicoză există o hepatoză, o afectare hepatică categorică. Asupra modificărilor vasculare am insistat într-un capitol anterior (cap. XVI) unde am arătat că hepatitele acute sau cronice, indiferent de originea lor, sînt boli ale tuturor capilarelor. În cazul bolnavilor cu tireotoxicoză, se pare că alterarea schimburilor capilare este o consecință a leziunilor hepatice.

Exagerarea plasmexodiei la bolnavii tiroidieni este urmată de tulburări în echilibrul hidric al întregului organism.

În cursul cercetărilor noastre am constatat că la acești bolnavi există o hemoconcentrare netă, sîngele lor abia lasă ser, hematocritul eritrocitar este crescut, iar viscozitatea sîngelui total și a plasmei sînt exagerate.

Dezechilibrul survenit în schimburile vasculare se însoțește de modificări cantitative ale lichidului extracelular.

Lichidul extracelular la hipertiroidieni. Un studiu amănunțit al lichidului extracelular la hipertiroidieni a fost făcut de Cachera (4, 5, 6).

Studiul nostru, ale cărui rezultate sînt consemnate în tabelul XIV, cuprinde șapte bolnavi.

Tabelul XIV

Nr. crt.	Numele	Valoarea lichidului extracelular exprimat în litri	Lichidul extracelular exprimat în procente față de greutatea corpului
1	E. M.	17,2 litri	38,6 %
2	E. M. după trat. Lugol	15,9 „	31,4 %
3	Gh. P.	12,6 „	33,2 %
4	Ar. C.	19 „	37,2 %
5	H. E.	19,4 „	30,3 %
6	St. V.	17,4 „	39,5 %
7	D. C.	17,3 „	37,3 %

Scanned with OKEN Scanner

Controlați în timp, în repetate rînduri, toți acești bolnavi au prezentat metabolismul bazal crescut.

Nici unul nu a avut vreo afecțiune cardiacă sau renală care să justifice plusul lichidian înregistrat de dozările făcute cu rodan.

Slăbirea bolnavilor noștri nu urmează paralel creșterea lichidului extracelular, al cărui volum este mult prea mare față de scăderea în greutate. Cachera subliniază această discordanță, considerînd că plusul lichidian este un atribut al hipertiroidismului.

Examenul obiectiv al bolnavilor ne-a arătat totdeauna prezența unei hepatomegalii moderate. Probele de disprotidemie s-au pozitivat adesea.

Prezența urobilinuriei crescute, precum și a ficatului mărit și cu modificări de consistență, ne-au îndreptățit să interpretăm creșterea apei celulare, nu ca un atribut al hipertiroidismului propriu-zis, ci ca un semn al participării hepatice.

Sindromul edematos subclinic al hipertiroidismului este pentru noi semnul unei boli vechi, ca și sindromul hidropic hepatic ; el este consecință a leziunilor hepatice și nu a bolii în sine.

Aceste rezultate obținute de noi nu au caracterul unei noutăți medicale. În antichitate, Hippocrat descrie anasarca basedowienilor ca un semn tardiv. Se întîlnesc și azi edeme hipertiroidiene, însă excepțional de rar. Datele noastre arată însă că și în cazurile lipsite de edem manifest există o imbibiție interstițială.

Această inflație apoasă interstițială este o consecință a meiopragiei capilare, care, la rîndul ei, a rezultat din gradul mai mult sau mai puțin avansat de alterare hepatică produsă prin tireotoxicoză.

Datele pe care le-am obținut confirmă observația clasică și verifică rezultatele obținute de Cachera, și colaboratorii(5). În hipertiroidii, spațiul de difuzare a tiocianatului de sodiu — lichidul extracelular — a fost totdeauna crescut. Dacă considerăm că cifrele normale de lichid extracelular sînt evaluate la 25—26% din greutatea corporală, constatăm că valorile găsite de noi în hipertiroidii au fost totdeauna mari, variind între 30 și 39%. Limitele extreme obținute de Cachera (5) au fost între 24 și 37%.

Aceste rezultate sînt cu atît mai impresionante, cu cît ne este cunoscută acțiunea diuretică a extractelor tiroidiene. Arderile intense metabolice, pierderile mari de lichide prin *perspiratio insensibilis*, prin sudori, prin diaree sau prin evaporare

Scanned with OKEN Scanner

pulmonară, lasă impresia că hipertiroidienii sînt bolnavi deshidratați.

Studiul insuficienței tirodiene, ca și al hipertiroidismului, ne arată că la amîndouă aceste extreme ale funcției tiroidiene, se află edemul. Atît insuficiența tiroidiană, cît și tireotoxicoza îndelungată se însoțesc de imbibiție interstițială. În insuficiența tiroidiană, hormonul tiroidian administrat terapeutic lucrează ca un diuretic tisular, înlăturînd mixedemul. Hipertireoza, prin dezechilibrul osmotic dintre plasmă și interstiții, precum și prin leziunile hepatice, produce o hiperpermeabilizare capilară și o imbibiție extracelulară, care dispare prin tratament tiroidian.

Pancreasul. Insulina are un efect antidiuretic. Administrarea îndelungată și în cantități mari de insulină produce edeme. Acțiunea antidiuretică se explică prin rolul pe care îl deține în metabolismul glucidic și lipidic; ea lucrează, atît prin intermediul ficatului (glicogenopexie) și al țesuturilor (depozitare lipidică), cît și prin intermediul hipofizei și al cortexului suprarenal.

Depunerea lipidică sau de glicogen nu se poate face decît prin reținere de apă.

Acțiunea insulinei asupra echilibrului hidric se exercită prin intermediul glucidelor. De aceea, insulina se află în antagonism cu hormonul diuretic tiroidian.

Insulina acționează asupra hipofizei, mărind secreția de ACTH, care provoacă la rîndul lui o creștere a secreției de mineralocorticoizi suprarenali.

Cantitatea mare de mineralocorticoizi suprarenali activează reabsorbția renală de sare. Insulina, mărind capitalul clorurat și apos al organismului, crește indirect și volumul lichidului extracelular.

În tulburările metabolismului hidric, pancreasul intervine nu numai printr-o secreție crescută de insulină, dar și prin hormonul lipocaic, precum și printr-un factor antisteatozic hepatic. Lipocaicul este un factor lipotrop care preîntîmpină steatoza hepatică și deci tulburarea hidrică caracteristică hepaticilor.

În ultimul timp s-au descris în pancreas doi hormoni, unul „centropneina", și un alt hormon care diferă de lipocaic, dar care oprește și el steatoza hepatică de origine pancreatică.

Timusul crește imbibiția coloizilor tisulari, mărind astfel capacitatea celulară de a depozita apa; se explică astfel de ce organele copilului conțin o mare cantitate de apă.

Scanned with OKEN Scanner

Am încadrat acest capitol între capitolele care se ocupă de apă şi de glandele endocrine, deoarece în unele obezităţi putem descoperi o patogenie endocrină.

Mai dăinuieşte încă impresia că bolnavii obezi au un plus de reţinere apoasă. Acest fapt este cu atît mai înrădăcinat, cu cît a fost o vreme cînd în obezitate se administrau diuretice mercuriale ca un tratament de slăbire. Este incontestabil că există şi o îngrăşare prin reţinere de apă, dar nu orice obezitate se însoţeşte de hidropexie.

Am cercetat, pentru clarificarea acestei probleme, 12 cazuri de obezitate, cărora le-am dozat lichidul extracelular. Dozările au fost făcute împreună cu dr. D. Micu.

Pe cele 12 cazuri de obezitate, am obţinut rezultatele consemnate în tabelul XV.

Tabelul XV

Nr. crt.	Numele	Greutatea reală (în kg)	Greutatea ideală (în kg)	înălţimea (în m)	Excesul ponderal (la %)	Lichidul extracelular exprimat în l	Lichidul extracelular % din greutatea corporală reală	Lipsa în apă a obezului	Lichidul extracelular faţă de greutatea ideală (la %)
1	P. P.	95	53,95	1,55	62,15	15,2	16	7,37	28,19
2	Pir. M.	106	61,25	1,65	42,17	19,7	18,6	6,77	32,16
3	R. D.	90	51,5	1,52	43,44	22,7	21,1	4,9	40,4
4	B. C.	92	69,5	1,76	30,88	19,7	21,4	3,31	28,2
5	B. A.	83	56,75	1,59	31,62	16,6	22,4	2,11	33,0
6	P. C.	67,5	56,75	1,59	16,11	15,1	22,3	1,80	26,6
7	C. H.	92	72,5	1,80	21,19	21,4	23,2	1,60	29,5
8	P. El.	78	59,75	1,63	23,38	18,4	23,6	1,09	30,81
9	E. M.	84	57,5	1,60	31,54	18,0	21,4	2,10	31,3
10	C. E.	82,2	59	1,60	28,34	19,2	23,2	1,40	32,5
11	R. St.	107,5	50	1,54	115,0	26	28,8	—	52,0
12	A. Gr.	81,5	65	1,70	30,24	20,5	25,1	—	31

În tabelul XV am introdus noţiunea de greutate ideală, pe care am calculat-o după talie, aplicînd formula $P = T - 100 - \frac{T-150}{4}$. O dată greutatea ideală calculată, am raportat volumul lichidului extracelular, exprimat în litri, la această cifră şi am aflat care ar fi procentajul lichidului extracelular în cazul menţinerii greutăţii normale.

Lichidul extracelular raportat la greutatea reală este sub cifrele normale, în vreme ce aceiaşi litri de lichid extracelular

raportați la greutatea ideală arată o inflație apoasă a organismului (fig. 88).

Pe tabelul XV, cuprinzînd cei 12 bolnavi studiați, se poate observa cum apa primilor 10 este mult mai scăzută față de normal și variază între limitele extreme 16 și 23%, cu media de 21,33%. Deci, obezii au o cantitate de apă redusă și anume cu 4% în medie mai puțin decît oamenii normali.

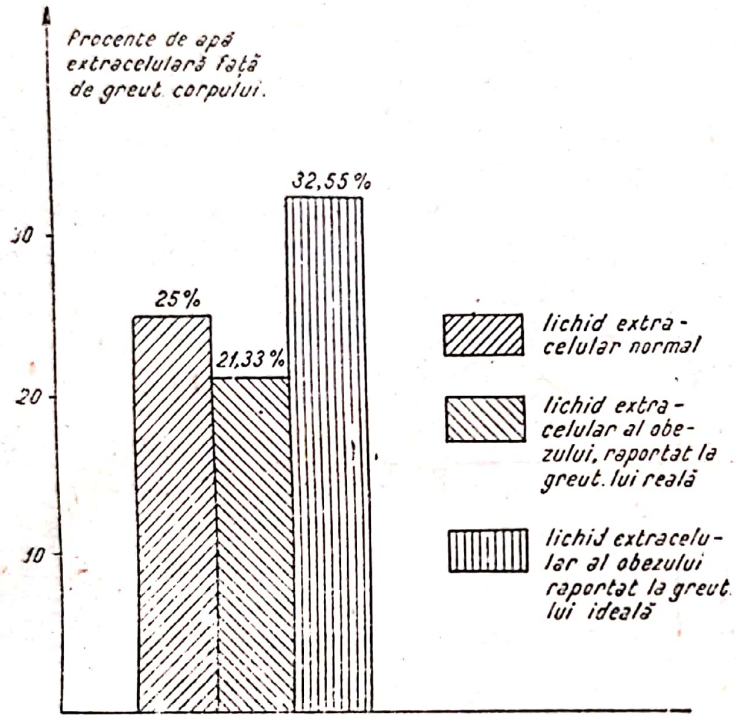


Fig. 88. — Valorile medii ale lichidului extracelular în obezitate.

Tabelul arată cum creșterile ponderale se repercutează asupra volumului lichidului extracelular, care scade. Dacă numărul de litri de apă obținuți prin tiocianat este raportat la greutatea ideală a fiecărui subiect, se obține un exces procentual de lichid extracelular, care depășește limita superioară (25%) a imbibiției interstițiale normale.

Prin reprezentare grafică (fig. 89), obținem două curbe cu totul diferite: una pentru apa extracelulară raportată la greutatea reală și alta pentru apa extracelulară raportată la greutatea ideală. În vreme ce curba lichidului extracelular la obezi se află sub limita normală, aceeași apă extracelulară raportată la greutatea ideală înscrie o curbă mult deasupra limitei superioare a normalului. Cu cît subiectul este mai gras, cu atît sînt mai distanțate cele două curbe.

Aceste date ne-ar permite să susținem că obezitatea este un sindrom, fie sărac, fie bogat în apă.

Pentru a lămuri acest fenomen va trebui să știm dacă apa își păstrează în țesutul adipos aceeași concentrație ca și în țesuturile normale.

Am aflat printr-o regulă de trei simplă cantitatea de litri de apă care ar fi rezultat dintr-o imbibiție normală a țesutului adipos. Făcînd diferența dintre numărul de litri obținut prin

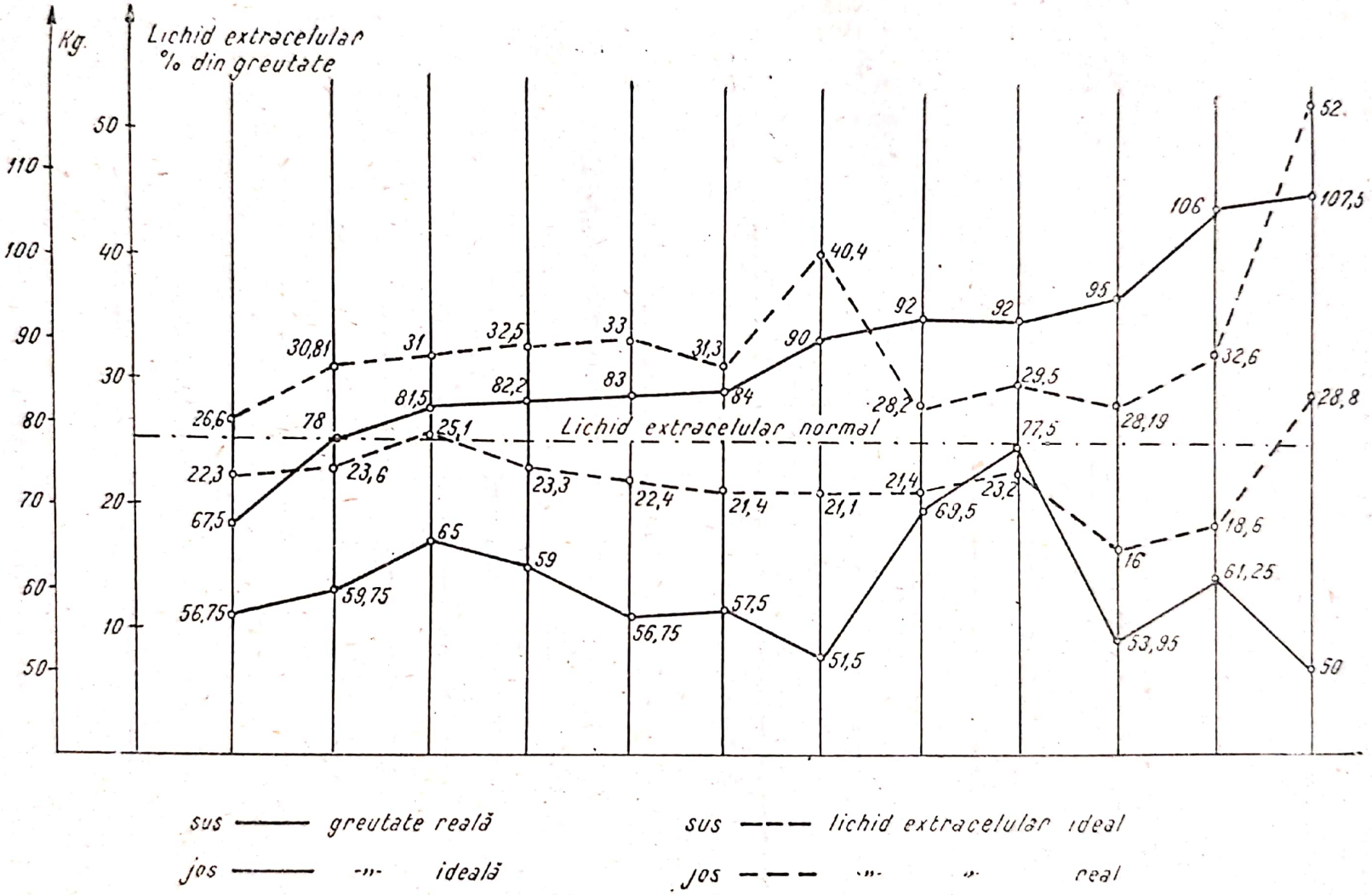


Fig. 89. — Reprezentare grafică a raporturilor dintre greutatea ideală și reală și lichidul extracelular ideal și real.

acest calcul, care se referă la greutatea reală, și numărul litrilor obținuți prin evaluările cu rodan, am obținut o serie de cifre

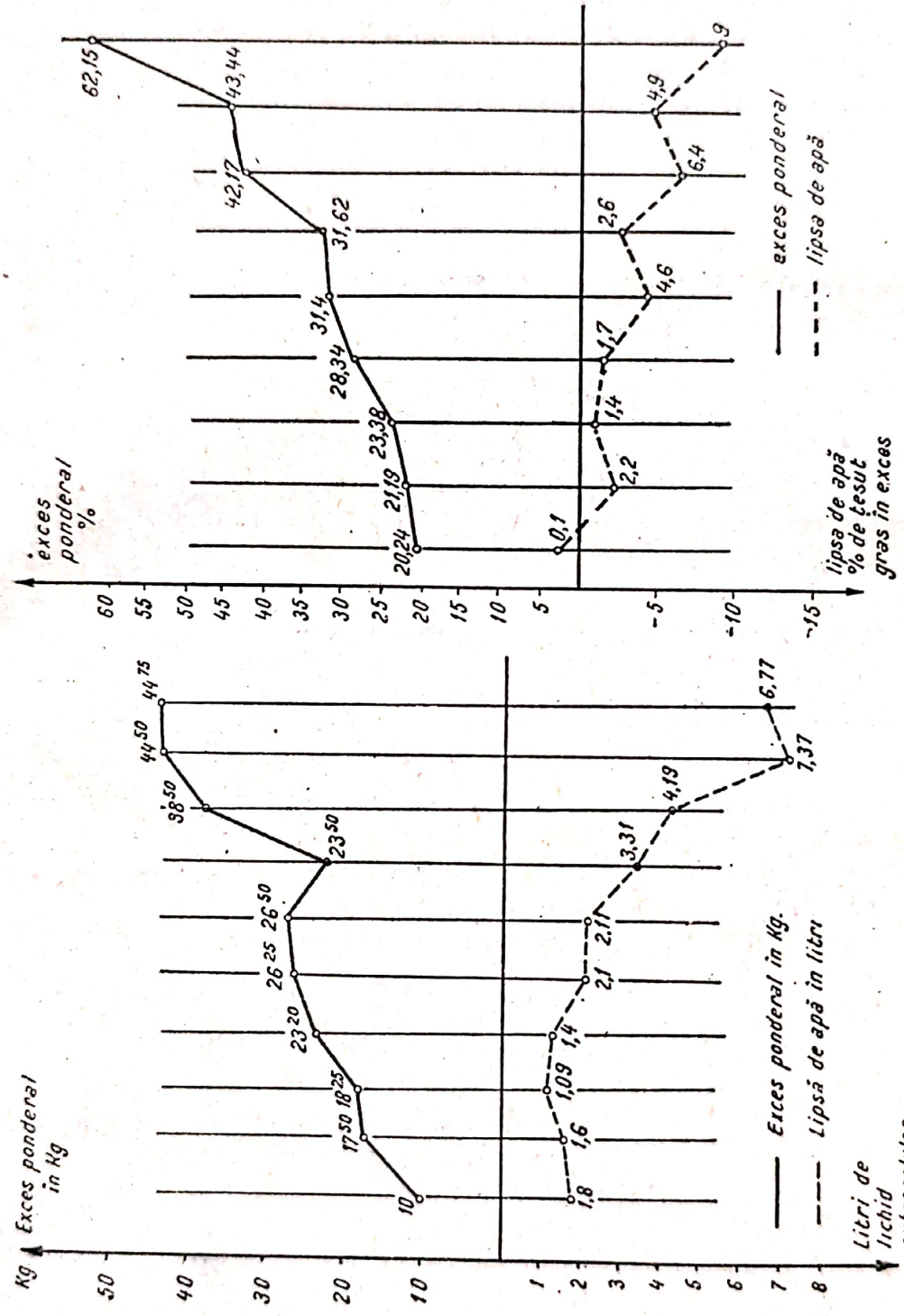


Fig. 91. — Raportul dintre excesul ponderal exprimat în procente față de greutatea corpului și volumul lichidului extracelular la 100 g țesut gras suprаadăugat.

Fig. 90. — Raportul dintre excesul ponderal și volumul lipsei de apă extracelulară la obezi.

care se găsesc în figura 90, iar aceleași valori exprimate în procente se află în figura 91.

Se poate observa excesul ponderal pe linia ascendentă, precum şi deficitul de apă al obezilor, cu atît mai manifest, cu cît excesul ponderal este mai mare. Plusul de greutate cuprins între 8 şi 19 kg se realizează cu o pierdere de apă care variază între 1,04 şi 1,800 litri. Deci, în această primă perioadă a îngrăşării, lipsa de apă este minimă, ea nu se depărtează mult de normal. Cînd obezul depăşeşte însă un plus de 19 kg, cantitatea de apă în deficit devine foarte mare şi curba ei coboară în măsura în care greutatea corporală creşte. De unde la îngrăşarea simplă se înregistra un paralelism între plusul de greutate şi cel de apă, cînd creşterea în greutate a început să devină exagerată, cantitatea de apă a început să scadă, ajungînd să prezinte o lipsă de 7,37 litri pentru un plus de greutate de 40 kg.

Din aceste date reiese clar că adipozitatea este însoţită de reducerea cantităţii de apă şi că nu se păstrează un raport direct proporţional între apă şi elementul solid, încît nu se poate vorbi de un exces de apă la obezi. Ţesutul adipos nu numai că nu este hidropexic, dar este chiar unul dintre ţesuturile cele mai sărace în apă ale organismului, aşa cum de altfel au arătat şi alţi cercetători (6, 7, 13, 11). În măsura în care ţesutul gras creşte, în aceeaşi măsură scade şi lichidul extracelular. Bolnavii 11 şi 12 din tabel sînt obezi astmatici : lichidul extracelular este crescut la unul şi normal la celălalt.

Subliniem că deshidratarea obezilor noştri nu se datoreşte vîrstei, toţi pacienţii fiind foarte tineri.

Lucrarea noastră făcută în Clinica medicală a Spitalului „I. C. Frimu", se referă îndeosebi la obezităţile de încărcare. Nu au intrat în studiul nostru obezităţile bine încadrate în endocrinologie. Deci numai excesul ponderal rezultat de pe urma unei ingestii bogate alimentare are drept consecinţă o scădere progresivă a apei interstiţiale.

APA ŞI GLANDELE SEXUALE

Secreţiile ovariene şi periodicitatea lor succesivă se însoţesc de modificări cantitative ale apei din organism. Sînt cunoscute edemele maleolare şi palpebrale care apar între a 14-a şi a 15-a zi a ciclului menstrual sau cu cîteva zile înainte de apariţia fluxului menstrual.

Sînt femei care spun şi descriu cu precizie că înainte de venirea fluxului menstrual sînt mai stîngace, degetele li se par mai puţin suple în mişcări, piciorul intră cu greutate în pantof. Aceste semne sînt produse de excesul hormonal ovarian.

Scanned with OKEN Scanner

Edemul discret catamenial se datorește proprietății hidropexice pe care o capătă țesuturile impregnate cu hormoni estrogeni.

În cazurile de hiperfoliculinie, bolnavele prezintă un aspect special, uneori cu un edem vizibil clinic. În funcție de oscilațiile secretoare ovariene, apa din organismul femenin suferă oscilații periodice.

Am dozat lichidul extracelular la femei tinere între a 10-a și a 14-a zi de la menstruație, precum și cu 1—2 zile înainte de venirea fluxului menstrual și am consemnat rezultatele în tabelul XVI, unde se pot observa cifrele crescute ale lichidului extracelular.

Tabelul XVI

Nr. crt.	Numele	Greutatea (în kg)	Volumul lichidului extracelular	Lichidul extracelular în % din greutate	Observații
1	V. Al.	50	17,6	35,2 %	menstruație
2	M. Ag.	49,5	16,1	32,5 %	,,
3	R. M.	39,5	18,7	47,3 %	cu două zile înainte de menstruație
4	Fr. A.	49	18,1	39,9 %	a 14-a zi a ciclului
5	E. R.	52	19,6	38,8 %	a 15-a zi a ciclului
6	B. M.	71,5	19,2	26,8 %	a 13-a zi a ciclului
7	C. A.	48,1	18,6	38,6 %	menstruație
8	C. El.	47,5	15,6	32,8 %	a 2-a zi de menstruație
9	Or. M.	48	17,5	35,6 %	idem
10	Ig. M.	55	18,4	33,4 %	o zi înainte de menstruație

Apa extracelulară suferă în cursul ciclului menstrual modificări care dau o curbă sinuoasă. Imediat după ponta foliculară sau concomitent cu venirea fluxului menstrual, apa scade în limitele normale, în vreme ce valorile cele mai ridicate ale lichidului extracelular se înregistrează înainte de ponta foliculară și de venirea fluxului menstrual.

Prin urmare, femeia tînără prezintă o continuă modificare a echilibrului hidric și deci și a imbibiției sale tisulare. Manifestările generale ale femeii pot fi influențate de acest veritabil flux și reflux al apei circulante (28, 29, 30). Edemul tisular generalizat, se însoțește uneori de manifestări maniacale.

Statisticile arată că crimele feminine se comit, în marea majoritate a cazurilor, în perioadele precatameniale.

Este bine să se cunoască instabilitatea lichidiană a femeilor tinere, constantele de laborator fiind variabile după perioada în care se află bolnava.

Scanned with OKEN Scanner

Terapeutica îndelungată cu hormoni estrogeni poate să provoace o creștere a apei extracelulare, adică un edem interstițial subclinic.

În prima perioadă a menopauzei — perioadă hiperfoliculinică — se pot întîlni, între alte semne, metroragii și edeme declive la membrele inferioare. Administrările de hormon testicular înlătură imbibiția tisulară generalizată.

Graviditatea se însoțește totdeauna de edeme subclinice, care devin uneori manifeste. Dozările apei extracelulare, făcute de dr. P. Sîrbu, dr. I. Rădulescu și dr. Teodorescu-Exarcu, au înregistrat cifre mari, peste normal, chiar din primele luni de

Tabelul XVII

Nr. crt.	Numele	Greutatea (în kg)	Volumul lichidului extracelular (în l)	Lichidul extracelular în % din greutatea corpului	Observații
1	F. C.	61	20	32,7 %	Sarcină în luna a IV-a
2	L. M.	58	16,6	28,6 %	,, ,, ,, ,, II-a
3	C. M.	49,5	16,9	34,1 %	,, ,, ,, ,, II-a

sarcină. Autorii socotesc că dozarea apei extracelulare ar putea fi un mijloc de diagnosticare precoce a sarcinii.

Noi am avut posibilitatea să dozăm apa extracelulară, numai în trei cazuri de sarcină. Rezultatele le consemnăm în tabelul XVII.

Și în aceste cazuri și în studiul făcut de Sîrbu, Rădulescu și Teodorescu, lichidul extracelular a fost cu 7 % mai mare decît cifra cea mai ridicată la femeia tînără fără sarcină. În sarcină se produce deci o intensificare a reținerilor de apă și de sare, care are drept consecință creșterea volumului sanguin și a lichidului interstițial.

Edemul interstițial se accentuează spre sfîrșitul gestației și este uneori atît de pronunțat, încît travaliul este lung punînd uneori viața copilului în pericol. Sînt autori care recomandă, din acest motiv, un regim declorurat în ultimele două luni ale sarcinii. Aceiași autori socotesc că dietele declorurate ușurează nașterea, travaliul se petrece repede și ușor, nașterea devine mai puțin dureroasă. Rezultatele care înregistrează valori mari pentru lichidul extracelular, cît și pentru volumul sanguin, nu ar reprezenta, pentru unii autori, decît expresia adaptării circulației sanguine a mamei la nevoile crescute de hrană ale mamei și ale fătului.

Scanned with OKEN Scanner

După alți autori, creșterea lichidului extracelular s-ar datora includerii în măsurătoare și a lichidului amniotic.

Deși ni se prezintă atîția factori de eroare, nu trebuie uitat că în cazurile la care se adaugă o toxemie gravidică, se naște o hiperpermeabilizare capilară, crescînd tendința la edem.

Excesul hormonal al graviditățiî favorizează imbibiția tisulară (40, 41).

Testosteronul, hormonul androgen, ia parte activă la menținerea echilibrului hidro-mineral. Întocmai ca și hormonul de creștere hipofizar sau ca ceilalți hormoni steroizi (26) testosteronul produce o retenție de apă și de sodiu. Fiind un hormon anabolic, el mărește și pe această cale concentrația hidro-salină a organismului reținînd însă, ca și hormonul somatotrop hipofizar, și alți electroliți cum sînt fosforul, potasiul și azotul. Acțiunea sa mineralo-reglatoare se exercită prin efectul anabolic și de refacere rapidă proteică, care produce o diminuare a eliminării azotului urinar. Sub acțiunea hormonilor androgeni crește masa musculară și se măresc depozitările de acid hialuronic. Această hipertrofie musculară, ca și depunerile de acid hialuronic, se însoțesc de o retenție bogată de apă (34).

Hormonii steroizi, ca și estrogenii, progesteronul și hormonii de origine suprarenală măresc retenția hidro-salină a organismului, crescînd în același timp eliminarea potasică.

Revers constată în 1946 că administrarea extractului de reglisă în cursul ulcerelor peptice este urmată de o creștere în greutate a bolnavului. Același lucru se observă și la oamenii sănătoși. Principiul activ al extractului de reglisă este acidul glicirizinic (21). Creșterea în greutate se datorește unei retenții de Cl și Na, printr-un mecanism asemănător celui întîlnit la administrarea hormonilor steroizi (4).

Chiar și tratamentul cu butazolidină sau irgapirin poate fi urmat de o retenție hidro-salină. Mecanismul pare a fi asemănător cu cel al hormonilor steroizi (14).

BIBLIOGRAFIE

1. **Albeaux-Fernet M., Orabona L. M., Romani D. J.** — *Sem. hôp. Paris*, 1956, nr. 70, p. 3 679—3 692.
2. **Alexrad B. J., Colis J. E., Johnson B. B., Luetscher J. A.** — *Brit. med. J.*, 1955, nr. 4 907. p. 196.
3. **Busch E. I.** — *Schw. med. Wschr.* 1955, nr. 27, p. 645—648.
4. **Cachera R., Lamotte M.** — *Sem. hôp. Paris*, 1949, nr. 39, p. 1 972—1 981.
5. **Cachera R., Lamotte M., Lamotte-Barillon S.** — *Sem. med. Paris*, 1950, nr. 66, p. 3515.

Scanned with OKEN Scanner

6. **Cachera R., Lamotte M., Dubrisay S.** — *Presse Méd.*, 1950, nr. 5. p. 65.
7. **Cachera R.** — *Sem. hôp. Paris*, 1949, nr. 41, p. 2 476.
8. **Conn J. W.** — *J. lab. clin. med.*, 1954, nr. 45, p. 661.
9. **Cattan R., Vesin P.** — *Sem. hôp. Paris*, 1956, nr. 13, p. 712—719.
10. **Gaunt R.** — Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, vol. 4. E. J. și A. Churchill, Londra 1952, p. 455—463.
11. **Iugudda E., Cagnacci M., Medagnini I.** — *Minerva med.*, 1956, vol. 47, nr. 78 p. 885—887.
12. **Herzog** și c l. — *Science*, 1955, nr. 121, p. 176.
13. **Justin-Besançon L., Lamotte M., Barillon-Lamotte S.** — *Sem. hôp. Paris*, 1957, nr. 12, p. 483.
14. **Justin-Besançon L., Lamotte M., Lamotte-Berillon S., Barbier P., Beaulieu E., Paupe J.** — *Sem. hôp. Paris, Path. et biol.*, 1956, nr. 3, p. 563—576,
15. **Kourilisky, Laudat, David, Sicoret, Gerley** — *Presse Méd.*, 4/VII, 1942.
16. **Lichtwitz A., Berthier I., Delaville M., Thomopoulo H.** — *Sem. hôp. Paris*, 1950, nr. 7, p. 286.
17. **Lichtwitz A., Berthier I., Delaville M., Thomopoulo H.** — *Sem. hôp. Paris*, 1950, nr. 7, p. 293.
18. **Lichtwitz A., Parlier R.** — *Sem. hôp. Paris*, 1957, nr. 4, p. 147—156.
19. **Litarezek Gh., Păun R., Rădulescu I.** — Elemente de fiziopatologie generală a nutriției, Edit. J. Leon, București, 1948.
20. **Loujot P.** — *Rev. méd. Nancy*, 1944, nr. 1, aprilie.
21. **Louis L. H., Conn J. W.** — *J. lab. and clin. med.*, 1956, vol. 47, nr. 1, p. 20—28.
22. **Luetscher J. A., Curtiss R.** — *Ann. int. med.*, oct. 1955, vol. 43, nr. 4, p. 658.
23. **Luetscher J. A., Curtiss R.** — *J. clin. invest.*, 1955, vol. 34, p. 951.
24. **Mach R. S.** — *Schw. med. Wschr.*, 1954, nr. 8 , p. 407.
25. **Mach R. S., Fabre I.** — Congrès français de médecine. Ed. Imprim. méd. sc. Bruxelles, 1955, p. 453.
26. **Overzier Cl.** — *Deutsch. med. Wschr.*, 1954, nr. 29/30, p. 1 142.
27. **Pitiș M., Stan M.** — Rolul glandelor în metabolismul hidro-salin. Ses. I.P.S.M.F. 1956, p. 164.
28. **Preedy J. R. K., Aitken E. H.** — *J. clin. invest.*, 1956, vol. 35, p. 423.
29. **Preedy J. R. K., Aitken E. H.** — *J. clin. invest.*, 1956, vol. 35, p. 430.
30. **Preedy J. R. K., Aitken E. H.** — *J. clin. invest.*, 1956, vol. 35, p. 443.
31. **Renzi A. A., Renzi M., Chart J. J., Gaunt R.** — *Acta endocr.*, 1956, nr. 21, p, 47—56.
32. **Sayers G. E., Eyre E. K.** — *Lancet*, 1955, nr. 63, p. 6 880.
33. **Schodman H. M., Dubin A., Hoffmann W. S.** — *Arch. int. med.*, 1955, vol. 95 nr. 1, p. 15—23.
34. **Simmer H.** — *Dtsch. med. Wschr.*, 1955, nr. 36, p. 1 314—1 315.
35. **Smith H.** — The kidney. Structure and function in health and disease. Oxford Presse, London, 1952, p. 241.
36. **Volhard F., Suter I.** — Nieren and ableitende Harnwege, El. J. Springer, Berlin, 1931, p. 349—366.
37. **Volhard F.** — Bolile de rinichi și hipertensiunea arterială (traducere). Edit. de stat, București, 1948, p. 126.
38. **Verzár F.** — Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology vol. 4. Ed. J și A. Churchill, Londra 1952, p. 439—446.
39. **Winter A. Ch.** — Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology vol. 4. Ed. J. și A. Churchill, 1952, p. 499—514.
40. **Zaharova V. A .**— A kușertsvo i gh'n kologhia, 1953, 3, 96.
41. **Zielinski Z.** — Ginekologia polska, 1954, 2, 30.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al XX-lea

REGLAREA NEURO-UMORALĂ A ECHILIBRULUI HIDRIC

Capitolul acesta poate să se înlănțuie cu cel al influențelor endocrine asupra balanței hidro-minerale a organismului.

Cercetările experimentale și clinice ale lui Cushing au arătat că lezarea regiunii hipofizo-tuberiene este urmată de poliurie. Plecînd de la această constatare, Cushing susține efectul antidiuretic al neurohipofizei. Cercetările care au urmat au arătat că întrebuințarea extractelor retrohipofizare (Van der Velden) provoacă oligurie și pot constitui un corectiv terapeutic al diabetului insipid.

NEUROHIPOFIZA

Am folosit mai sus noțiunea de neurohipofiză, în locul noțiunii de lob posterior. Această noțiune de „neurohipofiză" corespunde mai bine realității. Lobul posterior al hipofizei posedă o inervație dublă, cea simpatică, care vine pe calea plexului carotidian, urmărind apoi artera hipofizară posterioară și mediană și cea hipotalamică, cea mai importantă din punct de vedere funcțional.

Datele experimentale au stabilit că suprimarea lobului posterior hipofizar provoacă o poliurie, care durează un timp oarecare, apoi diminuează progresiv pînă la încetare. Leziunea concomitentă a țesutului nervos tuberian produce o poliurie persistentă, un adevărat diabet insipid.

La aceste fapte s-au mai adăugat și alte date experimentale care au stabilit că leziunile limitate la regiunea hipota-

Scanned with OKEN Scanner

lamică provoacă poliurie variabilă și mai mult sau mai puțin durabilă. Poliuria se produce independent de lobul posterior hipofizar care rămîne intact.

Raportul dintre elementul endocrin și cel nervos este mai precis stabilit de o serie de experiențe care arată următoarele :

a) Suprimarea lobului posterior hipofizar, fără existența de leziuni simultane ale țesutului nervos, provoacă numai o simplă poliurie trecătoare.

b) Mai mult decît atît, distrugerea experimentală a nucleilor supraoptici a fost totdeauna urmată de instalarea unei poliurii durabile.

Distrugerea nucleilor supraoptici a lăsat intact lobul posterior hipofizar. Retrohipofiza suferă, după distrugerea nucleilor supraoptici, un proces degenerativ, astfel încît după un timp oarecare acțiunea factorului nervos nu mai poate fi diferențiată de cea a factorului umoral.

c) În cazul distrugerii precis limitate a hipofizei posterioare, se produc modificări urinare care au un aspect trifazic : 1) Într-un prim timp apare o poliurie cu mărire globală a volumului urinar, care durează 4—5 zile. 2) Acestei perioade de poliurie îi urmează una intermediară de revenire la normal a diurezei și 3) după un interval de timp variabil, diureza crește și se instalează un veritabil diabet insipid.

Succesiunea în timp a acestor perioade a fost observată de o serie de cercetători și a fost explicată în felul următor : în primul stadiu, diureza crește prin distrugerea retrohipofizei care provoacă o poliurie tranzitorie. Poliuria dispare pentru a trece după un timp oarecare într-un veritabil diabet insipid. În momentul instalării diabetului insipid s-au produs leziuni nervoase, hipotalamice. Aceste date arată raportul exact dintre lobul posterior al hipofizei și hipotalamus.

d) Se știe că inervația hipotalamică (17) a hipofizei se face prin două fascicule : cel ventral sau hipotalamo-hipofizar sau supraoptico-hipofizar (Roussy și Mosinger 1933) și cel dorsal, tubero-hipofizar (Roussy și Mosinger) (fig. 92). Primul fascicul își are originea în nucleii supraoptici și numai accesoriu în cei paraventriculari.

Am văzut rezultatul experimental al distrugerii nucleilor supraoptici. Secționarea fasciculului supraoptico-hipofizar (9) a provocat un diabet insipid net, iar retrohipofiza a suferit o atrofie. Fasciculul supraoptico-hipofizar este deci cel mai important din punct de vedere funcțional, secționarea lui ducînd la diabet insipid. Distrugerea hipofizei posterioare și secționarea

Scanned with OKEN Scanner

fasciculului supraoptico-hipofizar produc o degenerescență a nucleilor supraoptici și, într-o mică măsură, a nucleilor paraventriculari.

Prin excitarea directă a fasciculului supraoptico-hipofizar, Harris (13) a reușit să producă oligurie prin liberarea hormonului antidiuretic. Aceste date demonstrează legăturile strînse

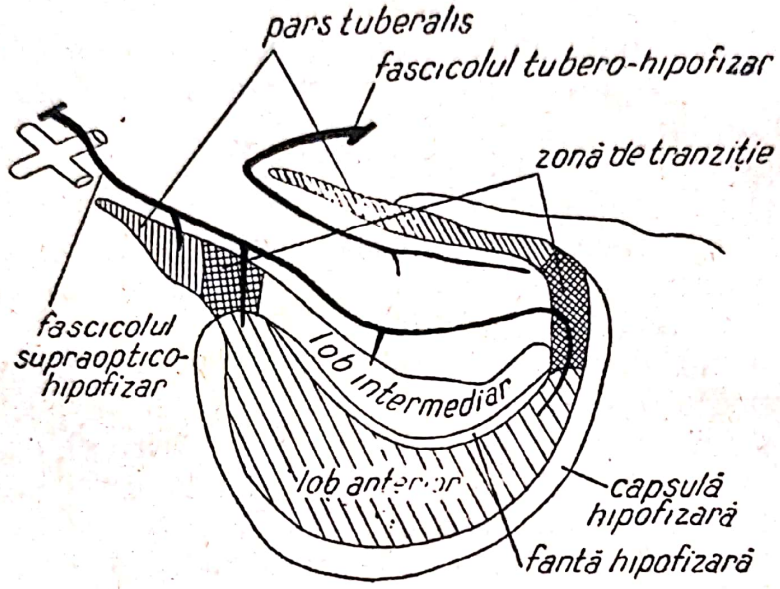


Fig. 92. — Principalele relații dintre hipofiză și țesutul nervos subiacent (*după Roussy și Mosinger*).

dintre hipofiză și sistemul nervos și ca atare rolul acestor factori în menținerea echilibrului hidric. Centrul nervos al neurohipofizei este reprezentat de nucleii supraoptici. Nucleii paraventriculari sînt centri accesori ai reglării neuro-hormonale hipofizare.

CENTRII NERVOȘI SUPERIORI

Cercetările lui Claude Bernard (3, 4) au arătat că înțeparea planșeului ventriculului al patrulea, la nivelul *funiculului teres* provoacă poliurie și clorurie. O dată cu poliuria apare și hipertensiunea arterială.

Excitarea girului frontal anterior la cîine (Sager și Chiosa) provoacă poliurie și hipertensiune arterială. Excitarea vermisului cerebral și a păturii optice provoacă aceleași efecte. Reglarea activității neurohipofizei este întreținută în primul rînd de impulsurile primite din întreg arborele vascular. S-a dovedit

că în arborele vascular există receptori sensibili la modificările osmotice ale sîngelui (osmoreceptori). Astfel, Verney (12), injectînd intracarotidian o soluție clorurată hipertonică, obține o blocare a diurezei prin creșterea reabsorbției tubulare în urma creșterii secreției de hormon antidiuretic.

Dacă animalului respectiv i s-a secționat fasciculul supraoptico-hipofizar, efectul antidiuretic al soluției hipertonice nu se mai produce. Același lucru se petrece și în cazul suprimării hipofizei.

Răspunsul antidiuretic la injectarea unei soluții hipertonice nu se mai produce nici în cazul cînd s-a făcut în prealabil animalului o ligatură a carotidei interne. Astfel, se dovedește existența osmoreceptorilor și a unui centru al metabolismului apei în planșeul ventriculului al IV-lea, importanța hipofizei posterioare, a fasciculului supraoptico-hipofizar și a centrilor supraoptici, precum și influența scoarței asupra diurezei.

În centrii supraoptici, Verney (22) descrie un centru osmotic al organismului, bazat pe existența unor vacuole care ar juca rolul unor veritabile osmometre, față de o serie de substanțe aflate în umori.

Prezența în diverse segmente ale sistemului nervos central a o serie de centri cu rol în metabolismul hidro-mineral a făcut pe Lenschke să împartă — în urma unui studiu experimental — poliuria experimentală în : *a*) poliuria hipotalamică, hiperclorurică asociată cu o cloremie crescută și *b*) poliuria ce urmează leziunii ventriculului al IV-lea, caracterizată prin scăderea cloremiei și a cloruriei. Brugsch obține însă, prin lezarea ventriculului al IV-lea, o poliurie hiperclorurică asemănătoare celei hipotalamice.

Osmoreceptorii se pare că sînt răspîndiți pe întregul arbore vascular. Cele mai mici variații ale presiunii osmotice plasmatice sînt captate de osmoreceptori. Astfel o creștere de presiune de numai 1% este în măsură să producă o inhibiție a diurezei de ordinul 1 000 %.

Cînd presiunea osmotică scade, crește diureza. Activarea diurezei necesită o perioadă de latență de cel puțin 35 de minute.

Reglarea presiunii osmotice și a bilanțului hidro-mineral al organismului se face deci pe cale nervoasă.

Scoarța cerebrală participă prin zona sa motorie la reglarea diurezei și a bilanțului hidric.

Emoțiile puternice, șocurile emoționale produc o oligurie sau chiar o anurie, întocmai ca și soluțiile hipertonice.

Această inhibiție a diurezei sub acțiunea emoției nu se mai produce dacă hipofiza posterioară este suprimată sau dacă fasciculul supraoptico-hipofizar este întrerupt. Aceste fapte arată că reglarea neuro-umorală a bilanțului hidro-electrolitic se află sub directa conducere a scoarței cerebrale care, prin intermediul verigii efectoare hipotalamo-hipofizare, îl ține constant în echilibru.

Durerea, precum și diverși excitanți vizuali, pot modifica bilanțul hidric.

Cercetările întreprinse de Verney, pe preparatul rinichi-cord-plămîn au arătat că rinichiul elimină o urină cu densitate slabă. Dacă în lichidul de perfuzie se adaugă hormon antidiuretic, urina se concentrează întocmai ca la animalul normal. Verney obține același rezultat, introducînd în circuitul de perfuzie capul unui cîine normal. Dacă se face hipofizectomia, efectul nu se mai produce.

Folosind dubla circulație încrucișată, Compère (6) și Brull (5) au făcut ca rinichiul unui cîine să poată primi alternativ sînge cînd de la un cîine hipofizectomizat, cînd de la alt cîine intact. Rinichiul este și el alternativ poliuric sau normuric, după cum primește sînge de la animalul hipofizectomizat sau de la cel intact. Aceste date experimentale arată importanța integrității sistemului neuro-endocrin în reglarea bilanțului hidro-mineral.

La dispoziția sistemului nervos central se află nu numai hipofiza, ci, prin intermediul hipofizei, întregul sistem endocrin și îndeosebi cortexul suprarenal.

Astfel reiese clar că bilanțul hidro-mineral posedă o reglare neuro-reflexă, în care hipotalamusul și hipofiza dețin un rol important.

Sistemul osmoreglator al organismului este incomplet dezvoltat la naștere. Introducerea unei anumite cantități de apă în stomacul unui animal adult este urmată de o diureză mare, prin care echilibrul se restabilește. Nu același lucru se petrece însă cu animalul nou-născut căruia i se introduce apă în stomac. La acesta, apa se elimină foarte încet, diureza nu se modifică în primele 5 ore. Acest fenomen este legat de incompleta dezvoltare a neurohipofizei, precum și de slaba putere de concentrare a tubului renal. S-a stabilit că hipofiza nou-născutului este mult mai săracă în hormoni antidiuretici decît a adultului și că tubul renal al sugarului nu poate concentra. La nou-născut, procesul de reglare a diurezei și deci și a presiunii osmotice, necesită un oarecare timp pentru a atinge perfecțiunea funcțională a adultului.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al XXI-lea

CORELAȚIILE INTERHORMONALE ÎN ECHILIBRUL HIDRO-MINERAL

În studiul echilibrului hidro-mineral am arătat modul de acțiune al fiecărui hormon și posibilitățile pe care le au de a produce perturbări sau echilibrări ale balanței hidro-minerale. Această prezentare este didactică și ușor de urmărit, însă în complexitatea organismului animal hormonii nu activează izolat ; acțiunea unuia dintre ei se poate asocia sau poate veni în conflict cu acțiunea altui hormon. Din acest mozaic de întrepătrunderi de acțiuni, reies o serie de greutăți în urmărirea științifică a activității glandelor endocrine. Pe de altă parte, am arătat cum acțiunea hormonilor este diferită după cantitatea lor, după timpul de administrare și poate chiar după calea de administrare. În cazul studiului balanței hidro-minerale, va trebui să considerăm modificările determinate de hormoni asupra membranei celulare, asupra celei capilare, asupra rinichiului și a centrilor nervoși superiori.

Interrelații hormonale celulare. Pentru a înțelege mai bine acțiunea diferiților factori hormonali asupra celulei, trebuie să amintim cîteva date în legătură cu permeabilitatea membranei celulare. Două elemente stăpînesc schimburile nutritive dintre sînge și celule : difuziunea și osmoza. Ele au fost descrise pe larg în capitolele precedente.

Difuziunea substanțelor nutritive sau a resturilor metabolismului celular se face prin solubilitatea acestor substanțe în lipoizi și datorită rolului important pe care-l joacă, în difuziunea prin membrana celulară, tensiunea superficială a substanțelor permeabile. Variații ale raportului K/Ca modifică

Scanned with OKEN Scanner

permeabilitatea membranei celulare în sensul că K^+ mărește permeabilitatea membranei, în vreme ce Ca^{++} o micșorează. Echilibrul dintre K și Ca se răsfrînge la rîndul său asupra conținutului în sare al lichidului nutritiv pericelular. Menținerea în limite normale a raportului K/Ca asigură permeabilitatea selectivă a membranei celulare, permeabilitate ce creează diferențe osmotice între cele două spații lichidiene ale organismului, stăpînite unul de Na și celălalt de K. În acest caz, schimburile de membrană, hidro-electrolitice, se fac potrivit legilor lui Donnan.

Schimburile celulare ar părea astfel că sînt efectul doar al unor forțe mecanice pasive, iar celula însăşi sau spațiile pericelulare ar fi lipsite de posibilitatea unei intervenții active. Se dă de aceea o interpretare prea simplă pătrunderii sodiului în celule, care vine să ia locul potasiului ce iese din celule, și i se atribuie un caracter prea finalist.

Permeabilitatea membranei celulare cuprinde și un factor activ, cunoscut sub numele de „permeabilitate dirijată", prin care se înțelege capacitatea celulară de a dirija specific intrarea substanțelor nutritive sau ieșirea produșilor de ardere celulară. Prin introducerea acestei noțiuni, se stabilește o deosebire de structură chimică între lichidul care scaldă celulele și cel intracelular, deosebire care se menține atîta vreme, cît celula își păstrează permeabilitatea selectivă.

Un echilibru și o asemănare structurală între lichidul pericelular și cel celular apar numai odată cu prăbușirea permeabilității selective a membranei celulare și cu instalarea unui proces de transmineralizare. Datele privind schimburile ce se petrec la nivelul membranei celulare trebuie să fie raportate la mediul înconjurător. Într-adevăr, viața celulară nu poate fi luată în considerare izolat. Celulele sînt totdeauna unite mai multe între ele, formînd țesuturi sau organe. Structura generală a țesuturilor sau a diverselor parenchime corespunde unei dispoziții speciale formate din „sistemul de trei camere" (7, 8, 11). Cele trei camere sînt reprezentate de vas, interstițiu și celulă. Contactul dintre celulă și sînge se face numai prin intermediul interstițiului.

Trebuie să avem în vedere că orice perturbare celulară poate fi efectul alterării permeabilității a două membrane : capilară și celulară. Este posibilă alterarea celor două camere extreme ale sistemului, adică a vasului sau a celulei. O alterare a membranei celulare va fi urmată de perturbarea permeabilității dirijate a acesteia.

Scanned with OKEN Scanner

Dispariția permeabilității dirijate celulare are ca urmare o trecere crescută de Na și de apă în celule, cu alte cuvinte un edem celular, o tumefiere a celulelor.

Hormonii și interstițiul. Dacă alterarea inițială este de natură capilară (2, 12), se naște o predispoziție la edem, asupra căreia s-a insistat aproape în toate capitolele. Modificările în constituția chimică a interstițiului pot produce modificări în schimburile celor două membrane și ca atare în echilibrul hidromineral. Dacă avem în vedere chiar numai modificările de viscozitate ale conjunctivului pe care le provoacă vîrsta, vom înțelege excesul hidric al tînărului față de bătrîn. De asemenea, cunoscînd alterările conjunctivului survenite în urma administrărilor de DOCA, cortizon, estrogeni etc. (15, 16, 19, 20, 23) ne putem explica alterările care survin în repartiția volumetrică a lichidelor de la cele două extreme : celulă și vas. Modificările interstițiului, într-un sens sau într-altul, urmate, fie de o creștere a distanței dintre celule și vas, edem, fie de o apropiere a lor, fibrozare, provoacă o tulburare în permeabilitatea celor două membrane. Datele acestea sînt menite să clarifice unele aspecte ale patogeniei diferitelor forme de hipoxie, căci difuziunea oxigenului din vase spre celulă se face în timp variabil în funcție de distanța pe care trebuie să o străbată gazul.

Variațiile structurale ale interstițiului influențează așanumita hidrofilie tisulară. Această noțiune face trecerea spre noțiunea de forță de atracție a țesuturilor, forță cu rol deosebit în deshidratări și mai ales în edeme. Modificările hidrofiliei interstițiului pot aduce după ele o predispoziție, fie la edem fie la deshidratare. Dacă, dintr-o cauză sau alta, modificările chimice ale proteinelor interstițiale sînt urmate de o hidrofilie mare și funcția de cărăușie a limfaticelor este depășită, se naște o insuficiență limfatică dinamică, care, la rîndul ei, crește predispoziția la edem interstițial difuz. Aceste fapte lasă să se întrevadă că schimburile capilare la început, și apoi și cele celulare sînt în mare măsură condiționate de forța de atracție a interstițiilor. Un interstițiu cu o tendință mare la hidrofilie mărește volumul lichidelor filtrate prin peretele capilar și uneori chiar și pe cel al lichidelor ieșite din celulă. Acest factor poate fi *primum movens* în perturbările hidro-minerale ale organismului. Într-adevăr, prin imbibiția interstițială inițială, ca atare prin edemul interstițial, se naște o hipoxie progresivă ce altează încet, dar continuu, atît peretele capilar, cît și pe cel celular. Datorită acestui fapt, edemul se accentuează, hipoxia crește o dată cu accentuarea alterării schimburilor prin membrana

Scanned with OKEN Scanner

celulară, alterare urmată de umflarea celulei, de intumescență tulbure.

În înlănțuirea lor patogenică, credem că acești factori iau aspectul cercului vicios reprezentat în figura 93.

Hormonii pot influența hidrofilia interstițială. Astfel, estrogenii, mineralocorticoizii, glicocorticoizii și tiroida lucrează în

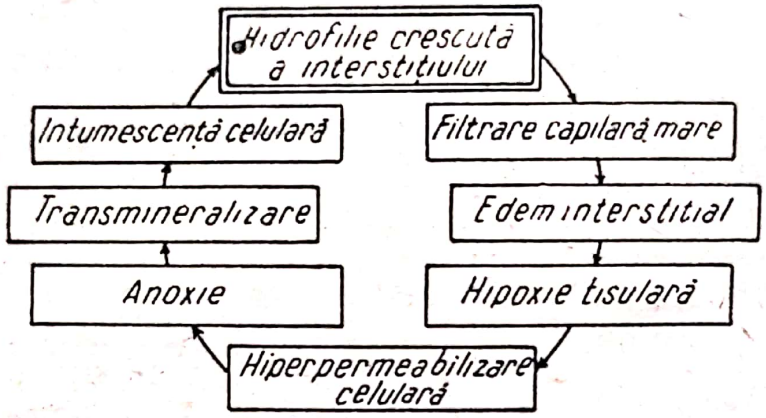


Fig. 93. — Cercul vicios în geneza edemului.

sensul creșterii hidrofiliei tisulare. Hormonii androgeni, prin acțiunea lor anabolică proteică, măresc hidrofilia țesuturilor. Mecanismul intim al acțiunii diferiților hormoni asupra interstițiului este variabil și în mare parte necunoscut. Hormonii, care măresc arderea proteică, întocmai ca și cei care favorizează sinteza, pot crește edemul interstițial, primii prin scăderea cifrei proteice, iar cei din urmă prin depozitare proteică.

Hormonii și membrana celulară. Nu toți hormonii au aceeași acțiune asupra celulei. Unii dintre ei, ca hormonul de creștere hipofizar, insulina, hormonii tiroidieni, glicocorticoizii și adrenalina, intervin activ în procesele metabolice celulare, unii în anabolism, iar alții în catabolismul celular. Acești hormoni lucrează direct asupra metabolismului glucido-lipido-protidic celular și numai în mod secundar asupra echilibrului hidro-mineral al organismului.

Creșterea catabolismului protidic se poate însoți de o trecere crescută de potasiu din celule în mediul înconjurător și de înlocuirea lui cu sodiul care migrează din interstiții în celule. Dar și procesul de depozitare glucido-protidică ca și cel de sinteză crescută proteică pot, la rîndul lor, să se însoțească de o discretă reținere hidrică (24).

Există și hormoni cu acțiune directă asupra permeabilității selective a membranei celulare, ca steroizii suprarenali,

care, mărind eliminarea urinară de potasiu şi grăbind ieşirea potasiului din celulă, strică raportul dintre sodiu şi potasiu şi determină o hidratare celulară asociată cu hiperpotasemie şi alcaloză care atrage după sine şi o deviere de la normal a raportului K/Ca. În momentul în care a survenit şi o lipsă calcică şi cînd procesul de transmineralizare progresează, permeabi-

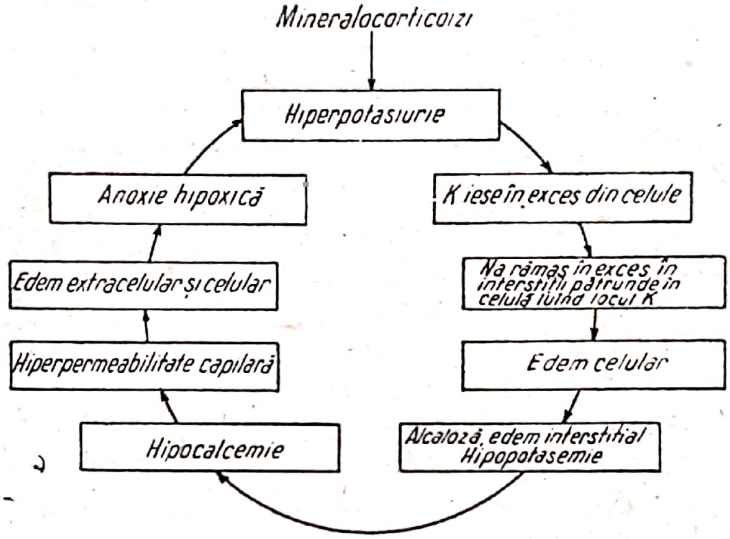


Fig. 94. — Înlănţuirea factorilor patogenici în producerea anoxiei în cazul alterării iniţiale a membranei celulare.

litatea selectivă a membranei celulare se prăbuşeşte şi o dată cu ea şi schimburile capilare. Edemul interstiţial ce se accentuează, îngreunează difuziunea oxigenului către celulă, care şi aşa suferă în urma anoxiei provocate de înecarea în lichidul de edem. Socotim că înlănţuirea proceselor este cea din figura 94.

Edemul interstiţial a apărut prin hiperpermeabilizarea capilară produsă de acţiunea directă hormonală şi de lipsa calcică.

Am văzut deci cum o serie de hormoni îşi exercită acţiunea la nivelul membranei celulare şi cum, prin modificările pe care le produc în structura ei, în structura protoplasmatică a celulei şi mai ales în conţinutul enzimatic şi mineral al lichidului celular pot determina o serie de alterări în balanţa hidro-minerală a organismului întreg. Nu putem contesta că toate cunoştinţele noastre expuse mai sus sînt destul de sumare şi nu sînt decît forma de început a unor investigaţii ce pot deschide perspective noi patogenice şi terapeutice. Mecanismul intim al acţiunii hormonale la nivelul celulei este încă necunoscut. Un fapt esenţial

Scanned with OKEN Scanner

se degajează însă din studiul privitor la schimburile celulare şi anume : fie că procesul de perturbare electrolitică începe la nivelul membranei celulare, fie că începe la membrana capilară ; el este deseori consecinţa unei hipoxii progresive. Modificările permeabilităţii membranei celulare accentuează anoxia iniţială.

Hormonii şi peretele capilar. La nivelul peretelui capilar pot acţiona diferiţi hormoni, care măresc filtrarea lichidelor spre interstiţii. Astfel, hormonii tiroidieni măresc nu numai filtrarea, dar chiar şi permeabilitatea capilară.

Hiperpermeabilizarea capilară tireotoxică nu poate fi socotită cîtuşi de puţin ca fiind numai efectul acţiunii hormonului tiroidian. De netăgăduit că arderile intense proteice caracteristice hipertiroidienilor alterează echilibrul mecanic al forţelor ce intervin în dinamica schimburilor transparietale, cu atît mai mult, cu cît sînt alterate şi o parte din proteinele substanţei fundamentale interstiţiale şi ca atare consistenţa peretelui vascular.

Porozitatea capilară mai poate fi mărită, în tireotoxicoze, şi prin faptul că se produce o alterare funcţională hepatică ce poate merge pînă la hepatită toxică, care se însoţeşte de hiperpermeabilizare capilară generalizată. Membrana celulară de asemenea îşi pierde funcţia sa de permeabilitate selectivă, în urma alterării lipido-protidice generale.

Glicocorticoizii acţionează asupra schimburilor capilare pe cale indirectă. Neoglucogeneza, care se face pe seama proteinelor, provoacă perturbări în permeabilitatea capilară, perturbări care pot duce la apariţia edemului interstiţial. Dacă la acestea se adaugă şi modificările în transferurile electrolitice de la nivelul membranei celulare, alterarea schimburilor capilare devine progresivă. Procesul de hipoxie tisulară realizat în acest caz, cu punct de plecare pe segmentul vascular (capilarul), se extinde apoi la celula şi membrana celulară.

În urma dezechilibrului dintre K intracelular şi Na extracelular se nasc modificări în raportul volumetric al lichidelor organismului, cu predominanţa transferului lichidian din vase spre interstiţii. Această filtrare mare capilară determină nu numai un edem interstiţial, ci şi un edem celular, edem ce îngreunează difuziunea gazelor atît spre celulă, cît şi din celulă spre vas. Edemul interstiţial şi hipoxia tisulară progresivă alterează în cele din urmă permeabilitatea capilară, aşa încît prin peretele capilar vor trece nu numai lichide, ci şi proteine.

Vasopresina retrohipofizară, mărind tonusul celulelor periteliale, scade permeabilitatea şi măreşte rezistenţa capilară.

Scanned with OKEN Scanner

Noradrenalina și adrenalina, provocînd vasoconstricție metarteriolară și precapilară poate și contracția celulelor lui Rouget, măresc rezistența și scad permeabilitatea capilară.

Hormonii androgeni și cu ei toți hormonii anabolici și îndeosebi cei care intervin în anabolismul protidic au un rol important în scăderea permeabilității capilare. Aceste acțiuni justifică indicația tratamentului cu propionat de testosteron sau cu progesteron în hemoragiile de origine capilară produse prin exces estrogenic și caracterizate prin hiperpermeabilizare, dar cu rezistență capilară scăzută.

Estrogenii măresc permeabilitatea și scad rezistența peretelui capilar, proprietate care explică unele hemoragii intestinale hepatice, unele hemoragii uterine hiperfoliculinice și chiar unele hemoragii meningiene, a căror cauză este tocmai alterarea peretelui capilar, insuficiența capilară.

Glandele endocrine și rinichiul. Studiul schimburilor hidrice de la nivelul capilarelor și al membranei celulare nu poate crea imaginea exactă a variațiilor balanței hidro-minerale fără studiul concomitent al interrelațiilor hormonale de la nivelul glomerulului și al tubului renal.

Toate fenomenele care încep de la filtrarea glomerulară și se termină cu resorbția tubulară, trebuie să fie integrate în studiul schimburilor de membrană. Filtrarea glomerulară se face la nivelul anselor capilare, care, după cîte se știe, sînt dotate cu o dublă membrană bazală, una proprie și alta aparținînd foiței viscerale (vasculare) a capsulei lui Bowman. Această structură poate explica lipsa de albuminurie într-o serie de boli ce se însoțesc de o alterare a permeabilității capilare și prezintă o „albuminurie în țesuturi" (7, 8). Putem cita în acest sens hiperpermeabilizarea capilară a hepatitelor epidemice, a hepatitelor cronice, a cirozelor ca și a bolii postoperatoare, pe care le-am expus în capitolele precedente și în cursul cărora, cu tot procesul de edem tisular subclinic, nu apare o albuminurie sau hematurie. Alterarea permeabilității ghemului renal se produce mai greu, cu toate că și în aceste cazuri există atingeri discrete ale membranei bazale.

Studiind mucopolizaharidele, prin colorația Hotchkiss, în ciroze, am găsit totdeauna soluții de continuitate în membrana bazală a glomerulilor. Fără îndoială că ne găsim în fața unei alterări renale pe care Allen (1) o numește nefrita membranoasă.

În mod normal, procesul de filtrare renală și funcția tubulară sînt în echilibru perfect, echilibru menținut de glandele

cu secreție internă, care lucrează, cele mai adesea sinergic, activînd resorbția într-un segment sau altul al tubului renal. O parte din factorii hormonali favorizează procesele osmotice tubulare, pe cînd alții biciuiesc procesele active de reabsorbție tubulară.

Hormonii mineraloreglatori, ca hormonul hipofizar și mineralocorticoizii, în timp ce măresc filtrarea glomerulară, acționează deopotrivă și la nivelul tubului renal. Hormonul antidiuretic hipofizar, prin acțiunea sa vasopresoare, mărește filtrarea glomerulară ca o consecință a creșterii presiunii arteriale generale.

În segmentele distale ale nefronului, hormonul antidiuretic hipofizar lucrează prin mărirea reabsorbției de apă. Una din cele două acțiuni renale predomină, după cum cantitatea de hormon este mai mică sau mai mare.

În concentrație mică, hormonul antidiuretic hipofizar, mărește diureza datorită efectului său vasopresor cu acțiune electivă pe ghemul vascular. Dacă sînt întrebuințate cantități mari de hormon antidiuretic devine evidentă acțiunea de la nivelul nefronului, adică acțiunea sa antidiuretică, exercitată prin mărirea reabsorbției facultative de apă.

DOCA, așa cum am arătat în alt capitol, mărește resorbția tubulară de sare, favorizînd eliminarea de K. Locul unde acționează DOCA asupra resorbției de sare îl fixează Lichtwitz (15) ca fiind la nivelul tubului contort proximal, așa cum se vede în figura 85.

Datorită acestei proprietăți, DOCA poate provoca edem extracelular, tumefacție celulară, alcaloză și lipsă potasică. Aldosteronul nu influențează decît parțial eliminările potasice, dar în doze mari mărește reținerea de sare și de apă printr-un mecanism similar cu DOCA.

Hormonii glicocorticoizi pot acționa asupra nefronului într-un chip asemănător cu DOCA. Aceasta este explicația edemului ce apare după tratamentul cortizonic sau după tratament cu hidrocortizon. Cortizonul și hidrocortizonul acționează asupra celulei, grăbind eliminarea de K și pot provoca un sindrom de lipsă potasică postterapeutică, prin faptul că măresc resorbția cloruro-sodică în tubul contort proximal al nefronului și cresc în același timp eliminarea potasică. Astfel, efectul glicocorticoizilor se suprapune în cele din urmă celui al mineralocorticoizilor și în speță acțiunii DOCA (14, 23).

Dacă tratamentul cu DOCA sau cortizon este prelungit în timp și se face în doze mari, apare o poliurie cu caracter

Scanned with OKEN Scanner

insipid. În vreme ce poliuria insipidă produsă de DOCA este oprită de dieta declorurată, poliuria insipidă provocată de cortizon este oprită de hormonul antidiuretic hipofizar. În ambele cazuri, resorbția tubulară de sare este crescută, însă, raportul de resorbție nefiind păstrat, nu poate echilibra presiunea osmotică a lichidului extracelular devenit hipertonic prin exces cloruro-sodic.

Asupra funcției tubulare, corticosuprarenala își exercită acțiunea și prin intermediul unui alt hormon și anume electrocortina sau aldosteronul, care mărește reabsorbția tubulară de sodiu, mărind astfel hidrofilia interstițiului. Izolarea în 1955 a metacortandracinei sau a Δ-cortizonului reprezintă o mare cucerire terapeutică; acest hormon blochează reabsorbția facultativă a apei ce se află sub controlul hormonului antidiuretic hipofizar, oprește reabsorbția de sodiu, scăzînd concomitent aldosteronuria. De aceea, datorită acțiunii sale tubulare Δ-cortizonul este întrebuințat în tratamentul edemelor cronice.

ACTH-ul, biciuind sinteza endogenă de cortizon și hidrocortizon, acționează prin intermediul acestora asupra nefronului.

Medulosuprarenala modifică diureza prin adrenalină, fie mărind filtrarea glomerulară, — doze mici de adrenalină produc vasoconstricția arteriolei eferente — fie scăzînd diureza cînd dozele sînt mari, prin vasoconstricția arteriolelor aferente.

Adrenalina poate acționa asupra echilibrului hidromineral în mod indirect, pe calea hipofizo-corticosuprarenală.

Aceeași cale este folosită și de insulină. Hormonii suprarenali intervin în funcția tubulară asupra echilibrului hidroelectrolitic prin intermediul a două enzime: succinodehidrogenaza (în resorbția tubulară hidro-salină) și carboanhidraza (în eliminarea tubulară de H^+). Dacă printr-un mecanism oarecare este inhibată acțiunea carboanhidrazei, eliminarea de H^+ nu se mai poate face și în locul lor se elimină K. Se pare că hormonii corticosuprarenali, care favorizează resorbția de Na și eliminarea de K, ar acționa prin intermediul acestor sisteme enzimatice tubulare și îndeosebi prin carboanhidrază. Datele experimentale confirmă acest mod de acțiune prin aceea că suprarenalectomia este urmată de o reținere de K și o eliminare de Na. Chiar și hormonul antidiuretic hipofizar ar acționa asupra acestui sistem enzimatic.

Datele de pînă acum privind acțiunea hormonilor corticosuprarenali și a hormonului antidiuretic hipofizar asupra

Scanned with OKEN Scanner

rinichiului ne arată că, prin intermediul rinichiului, ei iau parte activă la osmoreglarea umorală a organismului și că în acest proces ei intervin sinergic asupra filtrării glomerulare și antagonist asupra resorbției tubulare. Dezechilibrul dintre cele două grupe hormonale poate duce la tulburări volumetrice lichidiene ca urmare a oscilațiilor osmotice umorale.

Alterări ale aceluiași sistem endocrin pot fi deci cauza unei hiperhidratări extracelulare, a unei deshidratări celulare, a unei „dishidrii" (18), a unei modificări de pH umoral sau a unui sindrom de lipsă potasică.

Hormonul somatotrop (21) hipofizar se pare că ar mări resorbția tubulară de sodiu.

Tiroida influențează și ea funcția renală. Este cunoscută acțiunea diuretică a extractelor tiroidiene în mixedem.

Datele expuse în acest capitol privind interrelațiile hormonale asupra echilibrului hidro-mineral al organismului arată că glandele cu secreție internă intervin în acest echilibru, acționînd, fie asupra membranei celulare, fie asupra membranei capilare, fie asupra interstițiului sau asupra eliminării hidrominerale pe cale renală. Expunerea noastră schematică asupra interrelațiilor hormonale de la un nivel sau altul al circulației hidro-minerale nu trebuie să lase impresia unor fapte absolut sigure și care au căpătat o verificare în timp, căci studiile despre acțiunea hormonilor asupra interstițiului sau membranelor sînt, am putea spune, abia în stadiul de început. Doar acțiunea hormonilor asupra nefronului este mai bine cunoscută. Interrelațiile hormonale de la nivelul membranei capilare sau celulare pot varia de la organ la organ și de la țesut la țesut.

BIBLIOGRAFIE LA CAPITOLELE XX ȘI XXI

1. **Allen C. A.** — *Amer. jour. of med.*, 1955, vol. XVIII, nr. 2, p. 297—314.
2. **Bergshob Q. H., Wallace W.** — *J. Clin. Invest.*, 1954, vol. 33, nr. 6, p. 867—873.
3. **Bernard Cl.** — Leçons sur les propriétés physiologiques et les propriétés pathologiques des liquides de l'organisme, vol. I, ed. Baillière, Paris, 1859.
4. **Bernard Cl.** — Leçons sur le système nerveux, vol. I, ed. Baillière, Paris, 1850.
5. **Brull L.** — *Presse médicale*, 1933, p. 1 267.
6. **Compère A.**, — *Arch. int. physiol.*, 1933, nr. 36, p. 54.
7. **Eppinger H.** — Die Permeabilitätspathologie, Ed. Springer, Wien, 1949.
8. **Eppinger H.** — Die Permeabilitätspathologie als die Lehre vom Krankheitsbeginn, Ed. Springer, Wien, 1949.
9. **Fischer C., Ingram W. R. et Ranson S. W.** — Diabetes insipidus and the neuro-humoral control of water balance 1 vol, Ed. Edwards Br. Inc. ed., 1938.

Scanned with OKEN Scanner

10. **Gobbato F., Lacroix I.** — *Minerva med.*, 1955, vol. 46, nr. 14, p. 437—445.
11. **Grosse-Brockhoff F.** — Einführung in die patologische Physiologie. Ed. Springer, Berlin, 1950.
12. **Handley E. D., Schuller A. A.** — *Am. j. physiol.*, 1954, vol. 179, nr. 2, p. 244.
13. **Harris C. W.** — *Physiol. rev.*, 1948, nr. 28, p. 139.
14. **Labadie J., Jaubert L.** — Sem, hôp. Paris, 1957, 22, 900.
15. **Lichtwitz A., Parlier R., Hioco D., Delaville M.** — *Annales de Biologie Clinique'* 1956, nr. 1—2, p. 122.
16. **Lichtwitz A., Parlier R., Hioco D., Delaville M.** — *Annales de Biol. Clin.*. 1956, nr. 5—6, p. 435.
17. **May Etienne** — *Sem. hôp. Paris*, 1949, nr. 93, p. 3 902.
18. **Mach R. S.** — Les troubles du métabolisme du sel et de l'eau, Ed. Masson, Paris, 1946.
19. **Parlier R. et Lichtwitz A.** — *Sem. hôp. Paris*, 1957, nr. 3, p. 83—94.
20. **Rössler Hel.** — Neuere Erkentnisse über die Biologie der Messenchymerkrankungen und ihre praktische Bedeutung für die Orthopedie, Ed. G. Thieme Stuttgart, 1955.
21. **Simonnet H.** — *Sem. hôp. Paris*, 1955, nr. 42—43, p. 2498.
22. **Verney E. B.** — *Lancet*, 1946, nr. 251, p. 731, *Brit. med. J.*, 1948. nr. 2, p. 119; III-e Congrés médical international d'Evian 1951, vol. 1, Ed. L'expansion sc. fr., Paris, 1951.
23. **Winter A. Ch.** — Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, vol. 4. J. și A. Churchill, Londra 1952, p. 499—514.
24. **Zielinski Z.** — Ginekologia polska 1954, 2. 30.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al XXII-lea

BILANȚUL APEI

În acest capitol vom cuprinde toate tulburările echilibrului hidric.

Pentru a putea studia aceste tulburări descrise parțial în capitolele anterioare, va trebui să vorbim despre factorii care intervin la omul sănătos în păstrarea echilibrului apei.

Aceşti factori sînt : 1) ingesta, 2) apa rezultată din arderi şi 3) excreta.

În mod normal, apa ingerată se află în echilibru cu cea excretată. De aceea, criteriile clinice de apreciere ale echilibrului hidric al unei persoane care poate ingera alimente şi lichide, vor fi stabilirea valorii lichidelor ingerate şi a celor excretate.

Nevoile hidrice ale individului adult sînt evaluate la 2 500 ml, ceea ce ar reveni la 1 ml pentru fiecare calorie.

Cantitatea de apă necesară pentru menținerea balanței hidrice este mai mare la copil. Astfel nou-născutul are nevoie de 150 ml/kilocorp, iar copilul de 1 an de 100 ml/kilocorp. Cantitatea maximă de apă care poate fi ingerată în 24 de ore poate depăşi 11 litri, mai ales dacă se execută un efort fizic greu.

Minimul lichidian necesar pentru menținerea balanței hidrice echilibrate a unui adult este de 1 000 ml. Această cantitate este strict necesară pentru a acoperi necesitățile minime funcționale renale (500 ml), precum şi eliminările cutanate, respiratoare şi digestive.

Apa din organism provine din : apa ingerată şi apa rezultată din arderile metabolice.

Scanned with OKEN Scanner

Ingestia zilnică de apă se poate face sub diferite forme şi atinge următoarele cantităţi la adult :

1. prin băutură	1 200 ml
2. apa din alimentele ingerate	1 000 „
Total	2 200 ml

Apa de oxidaţie. Apa de oxidaţie, care rezultă din arderile metabolismului intermediar, este evaluată la 350 ml.

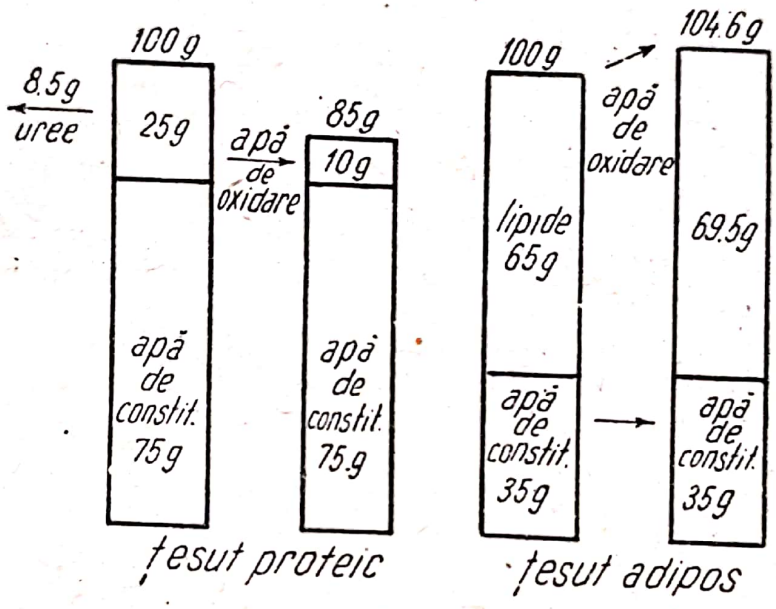


Fig. 95. — Schemă arătînd cantitatea de apă de oxidaţie şi de apă de constituţie liberată la arderea a 100 g de ţesut proteic şi la arderea a 100 g de ţesut adipos.

Arderile grăsimilor produc cea mai mare cantitate de apă, deoarece sînt cele mai bogate în hidrogen (fig. 95).

Arderile diverselor tipuri de alimente eliberează o cantitate variabilă de apă. Se ştie că arderea unui gram de grăsimi liberează 0,41 g apă, iar 1 g de glucide, 0,50 g apă.

Pentru a înţelege şi mai clar aceste date prezentăm figura 95.

Această figură arată că arderea a 100 g de ţesut proteic liberează numai 10 g apă, în timp ce 100 g de ţesut gras liberează o cantitate de 69,5 g apă de oxidaţie. Dacă ţinem seama că un gram de proteină liberează prin ardere 0,41 g de apă, înţelegem de ce se obţin prin arderea celor 25 g de proteină numai 10 g apă. Ţesutul adipos este sărac în apă, încît la 65 g lipide corespund 35 g apă de constituţie. Arderea celor 65 g

de țesut gras eliberează 69,5 g de apă. Tot din figură se observă că apa de constituție rămîne neschimbată, fie că arderile interesează un țesut proteic sau unul adipos. Aceste date creează o noțiune nouă, aceea că din arderea metabolică a diferitelor substanțe alimentare, organismul găsește o sursă de apă, numită de oxidație.

După Rowntree, cantitatea de apă pusă în libertate de arderea a 100 g de alimente variază în felul următor:

100 g de:

— grăsimi	dau	107,1 g apă
— amidon	„	55,1 „ „
— proteine	„	41,3 „ „
— alcool	„	117,4 „ „

Apa ingerată și apa rezultată din arderile endogene totalizează în 24 de ore 2 500 ml apă. Apa ingerată ajunsă în intestin este absorbită și transportată la ficat. Ficatul acționează asupra apei absorbite, înmagazinînd-o, apoi izotonizînd-o; prin jocul sfincterului venelor suprahepatice, el lasă să treacă în circulație numai cantitatea de lichid căreia organismul poate să-i facă față.

Apa aceasta revărsată în vase difuzează în spațiul extracelular și de aici, prin schimburi osmotice, poate difuza în celule.

Eliminarea apei este în echilibru cu ingestia ei.

Iată cantitățile de apă eliminate în 24 de ore:

1.	eliminarea de apă urinară	1 500 ml	
2.	„ „ „ prin piele	500 „	1 000 ml;
3.	„ „ „ „ scaune	150 „	
4.	„ „ „ „ plămîni	350 „	
	Total	2 500 ml	

După Hamburger (7), bilanțul hidric poate fi schematizat ca în figura 96 (vezi „Bilanțul apei la adult").

Cea mai mare cantitate de apă din organism se elimină prin rinichi. Rinichiul înlătură excesul de apă rămas după eliminările hidrice pulmonare, gastro-intestinale și tegumentare. Evaporarea reglează temperatura corpului. Această funcție se îndeplinește înainte de intervenția rinichiului. Chiar într-o ingestie redusă de lichide, evaporarea de lichid prin tegumente și prin plămîn continuă să se facă.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru menținerea izotoniei lichidului extracelular, rinichiul intervine eliminînd compușii solizi și apa care se află în exces. În condiții normale, rinichii pot elimina 30—40 g de substanțe solide în 24 de ore. S-a dovedit că pentru a solubiliza 1 g din acești compuși este nevoie de 15 ml apă. Cu alte cuvinte, un rinichi normal, a cărui putere de concentrare este păstrată, va avea nevoie de un minimum lichidian de 500 ml pentru a putea elimina substanțe solide. Orice scădere a cantității de urină va fi urmată de retenție azotată. Senzația de sete sau diureza foarte mică, asociată cu o densitate urinară puțin crescută, indică nevoia creșterii aportului de apă.

Datele bilanțului hidric expuse mai sus arată un echilibru perfect între ingesta și excreta.

Reprezentarea grafică a echilibrului hidric al omului adult apare în figura 97 reprodusă după Gamble (6).

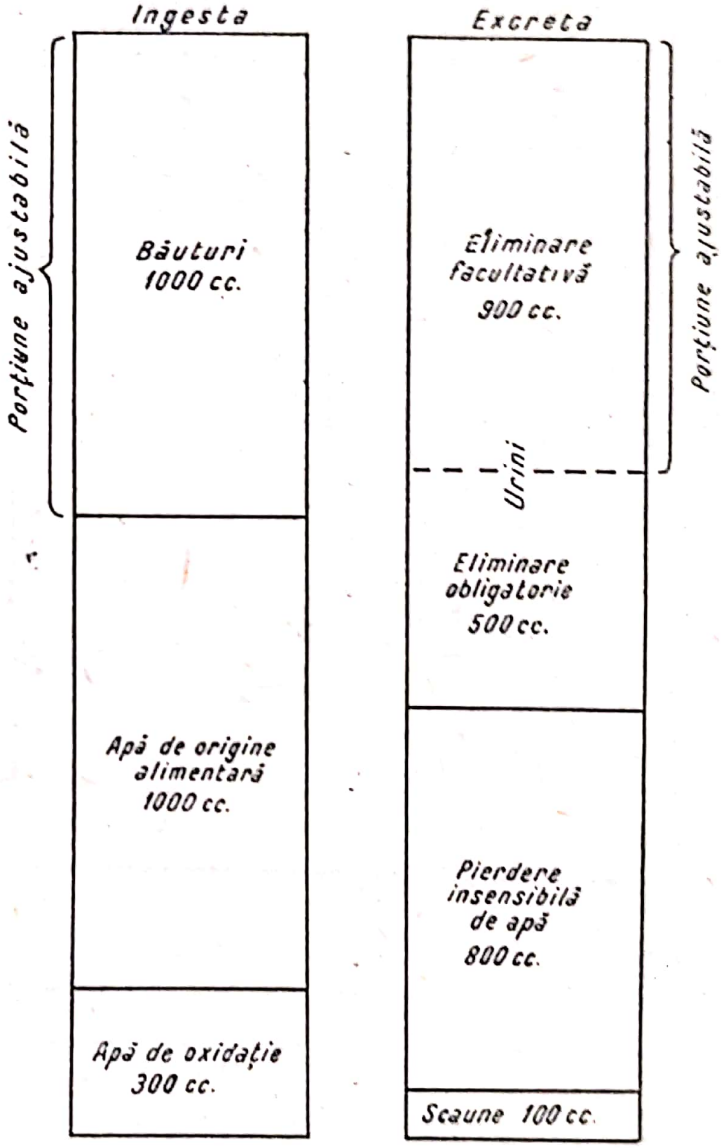


Fig. 96. — Bilanțul hidric.

Ca și adultul, copilul are o balanță hidrică echilibrată; atît intrările, cît și pierderile hidrice sînt evaluate la o cifră de 700 ml. Pe cînd lichidul extracelular al adultului este de 14 000 ml, la copil este de numai 1 400 ml. Raportînd însă la greutatea corporală apa absorbită sau pe cea excretată, observăm că cantitatea apei este mult mai mare la copil decît la adult.

Această excreție mai mare de lichid la copii explică de ce ei suferă mai mult de lipsa de apă decît adulții.

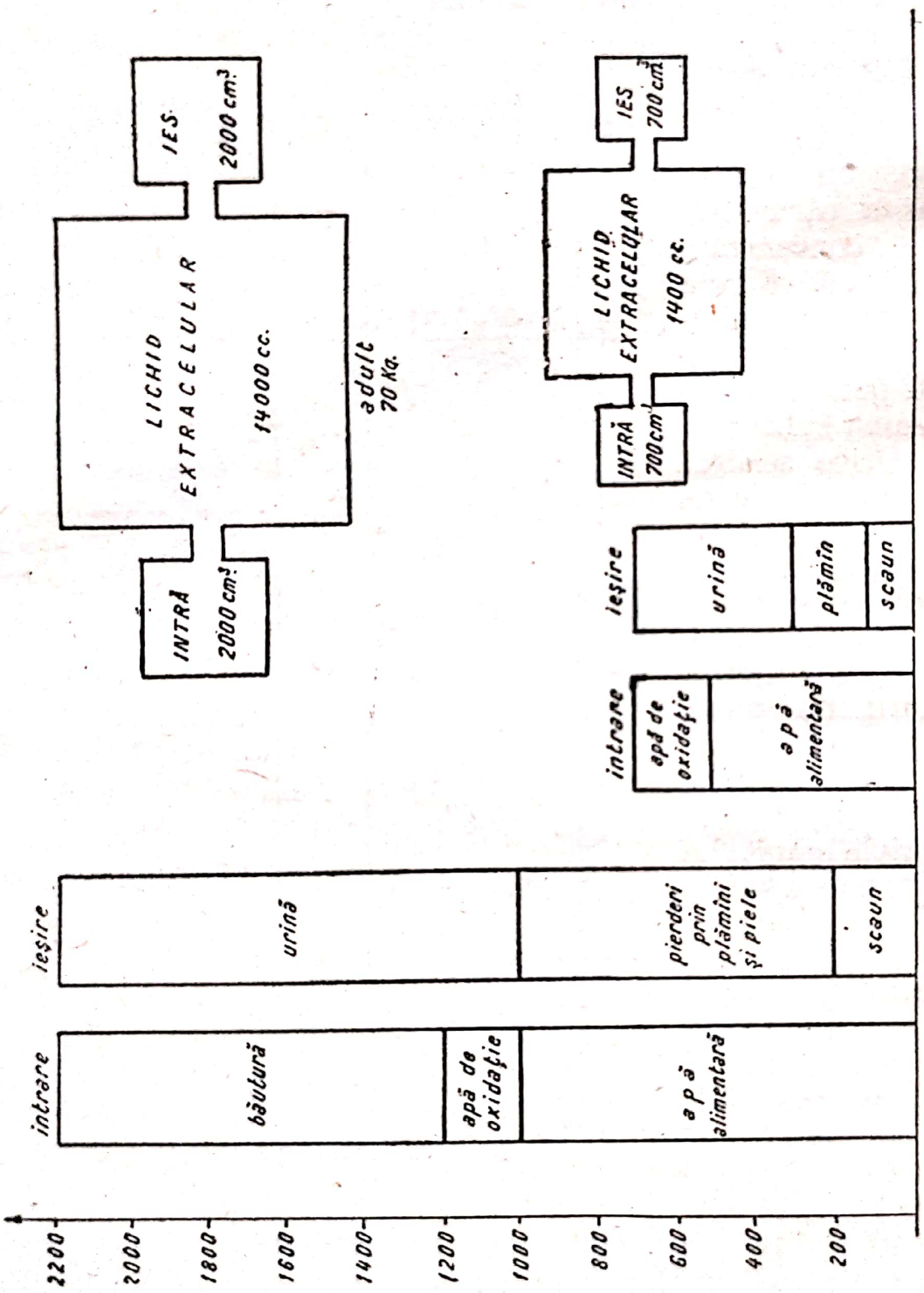


Fig. 97. — Comparația absorbției și excreției apei la adult și la copil (*după Gamble*).

Am arătat ceva mai sus că diureza adultului se poate reduce pînă la 500 ml, fără a fi urmată de retenție azotată dacă rinichiul este normal. Numai o scădere a diurezei sub

500 ml va fi urmată de creşterea substanţelor azotate în sînge.

Copilul căruia i se reduce diureza sub 300 ml este în mare pericol. Amintim că rinichiul copilului nu concentrează decît foarte slab, faţă de rinichiul adultului. De aceea, soluţiile hipertonice sînt foarte rău tolerate de copil.

Lipsa de apă poate fi suportată de un adult vreme mai îndelungată decît de copil. Copilul va pierde lichide, care vor dezechilibra economia apei, tocmai din cauza capacităţii limitate de adaptare a funcţiei de concentrare renală. Gamble socoteşte că, în vreme ce un adult lipsit de apă îşi epuizează lichidul extracelular în timp de 10 zile, copilul elimină întregul lichid extracelular în cinci zile.

În afara acestui echilibru hidric exterior, există şi un echilibru hidric interior denumit circulaţia intestinală (Heusser).

În tabelul XVIII se observă raportul cantitativ al secreţiei, reabsorbţiei şi excreţiei lichidelor.

Tabelul XVIII

Lichide excretate şi reabsorbite în 24 de ore

— Saliva	500	—	1 500	ml
— Secreţia gastrică	1 000	—	2 400	,,
— Secreţia intestinală	700	—	3 000	,,
— Secreţia pancreatică	100	—	400	,,
Total :	2 300	—	7 300	ml

Lichide pierdute din corp în 24 de ore

— Urină	600	—	2 000	ml
— Fecale	50	—	200	,,
— Pierderi insensibile	350	—	700	,,
— Transpiraţii	50	—	4 000	,,
— Lapte	0	—	900	,,
Total :	1 050	—	7 800	ml

Din tabel reiese că secreţia glandelor digestive mobilizează în fiecare zi aproximativ 8 litri de lichid. Omul normal îşi păstrează echilibrul hidric prin intervenţia părţii inferioare a intestinului, care absoarbe aproape întreaga cantitate de apă sustrasă circulaţiei.

Între cantitatea secretată şi cea resorbită, rămîne un decalaj minim de 100—150 ml (apa din fecale), încît marele bilanţ hidric al organismului nu este tulburat.

Din proporţia volumetrică a secreţiilor digestive (8—10 l) reiese că împiedicarea procesului de reabsorbţie intestinală

produce o spoliere mare a organismului în apă. În caz de ileus, de fistule intestinale, de vărsături incoercibile sau de diaree, reglarea hidrică intestinală este suprimată și atrage un dezechilibru accentuat în bilanțul hidric general. Deshidratările survenite în astfel de cazuri necesită administrări masive de apă și sare.

În același timp cu dezechilibrul hidric se produc tulburări mari și în bilanțul mineral. Ele sînt expuse în fig. 6, unde redăm structura chimică a diverselor secreții digestive.

Febrele alimentare, tulburările digestive, hiperventilația pulmonară sau transpirațiile profuze produc tulburări în balanța hidrică a organismului.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al XXIII-lea

DIAGNOSTICUL TULBURĂRILOR BILANȚULUI HIDRIC

Studiul tulburărilor dinamicii lichidiene a organismului cuprinde :

1. tulburările balanței hidrice, prin modificări osmotice ale plasmei (capitolul VI) ;
2. tulburările lichidiene prin modificări volumetrice ;
3. tulburările în distribuția lichidiană ;
4. tulburările în compoziția apei libere ;
5. tulburările schimburilor interne (13).

Nu se pot face distincții absolute între aceste cinci tipuri de tulburări ale balanței apei. Indiferent de mecanismul de producere al dezechilibrului hidric, simptomele lui trebuie bine cunoscute de medic și urmărite la bolnavul pe care-l îngrijește.

SEMNELE CLINICE ALE DEZECHILIBRULUI HIDRIC

Se va da importanță totdeauna anamnezei, care ne poate arăta căile pe care se pierde apa, cantitatea pierdută și raportul dintre pierderea și aportul de apă.

1. **Setea** reprezintă unul din semnele principale ale tulburării hidrice. Bolnavul are o senzație de uscăciune în gît, care îl silește să bea. Nu există însă totdeauna o legătură precisă între sete și nevoia de lichide a organismului. Astfel, unii bolnavi edematiați au o senzație puternică de sete, cu toate că țesuturile lor sînt înecate în apă, după cum observăm

bolnavi puternic deshidratați care nu se plîng de sete, cum se întîmplă în cazurile de deshidratare extracelulară cu uscăciune generală a mucoaselor, neînsoțită de sete cu toate că nevoia hidrică a organismului este foarte mare. Putem întîlni însă și cazuri contrarii, în care un exces electrolitic, creînd o hipertonie osmotică extracelulară, determină un transfer hidric din celule spre interstițiu și realizează o deshidratare celulară, care se asociază clinic cu o senzație puternică de sete.

Nu trebuie însă să considerăm că setea este totdeauna expresia clinică a hipertoniei osmotice extracelulare sau a deshidratării celulare. Setea apare și după hemoragiile mari, cu toate că, în aceste cazuri, presiunea osmotică a plasmei este mai mică decît normal. Se citează de asemenea o sete rebelă în intoxicațiile cu apă ale nefritelor acute, după arsuri întinse sau după emoții puternice, unde se întîlnește o presiune osmotică sanguină scăzută. Aceste date dovedesc că setea este de cele mai multe ori un semn de scădere a apei celulare, deși nu totdeauna este expresia clinică a unei lipse de apă.

Cînd setea se asociază cu oligurie și hiperstenurie trebuie să bănuim o scădere a apei și anume o deshidratare celulară printr-un exces electrolitic extracelular (hipertonie extracelulară).

2. **Greutatea organismului.** În condiții normale, greutatea animală nu variază. Echilibrul hidro-mineral al organismului este supus unei reglări foarte fine și orice tulburare cantitativă se va traduce printr-o modificare a greutății corpului. O cîntărire zilnică constituie cel mai simplu și mai bun mijloc de control al echilibrului hidric.

Perioada de invazie și de stare a tuturor bolilor infecțioase și febrile se caracterizează printr-o reținere hidrică tradusă printr-o creștere în greutate. În convalescența tuturor acestor boli, diureza crește, iar greutatea bolnavilor scade. Diureza mare din convalescență corespunde eliminării retenției hidrosaline din perioada de stare. Aceste date sînt valabile și pentru bolnavul traumatizat, operat, cu arsuri, cu o reținere hidrosalină pe segmentul interesat, reținere care după primele 3—5 zile se extinde în tot organismul. Convalescența se va însoți de o diureză crescută, prin care se elimină excesul hidric reținut în prima perioadă a bolii. În aceste cazuri, raportul dintre greutatea organismului și diureză (volum) constituie pentru clinician imaginea dezechilibrului hidric, fie în sensul retenției, fie în cel al eliminării. Chiar și pierderile extrarenale pot fi evaluate din diferența dintre greutatea corpului și vo-

lumul urinii, deoarece se produc pierderi în greutate pe care diureza nu le poate justifica. Diferența aceasta indică aproximativ volumul pierderilor extrarenale de lichide.

Subliniem că o pierdere în greutate, concomitent cu un volum urinar crescut, apărînd la bolnavii infecțioși, traumatizați mecanic (operator) sau bacterian, nu trebuie să neliniștească pe clinician, ci dimpotrivă să fie socotită ca un semn al convalescenței, cînd se elimină excesul hidro-electrolitic reținut în perioada de stare.

Există însă o serie de tulburări ale balanței hidrice, pe care raportul dintre greutate și diureză nu le poate evidenția, cum se întîmplă în cazul unui exces electrolitic extracelular, însoțit de deshidratare celulară sau, în caz de exces osmotic celular, care determină o deshidratare extracelulară cu hiperhidratare celulară. Și într-un caz și în celălalt, cantitatea globală a apei din organism rămîne neschimbată, cîntarul nu înregistează nici o modificare și numai variațiile în concentrația urinii indică un dezechilibru volumetric lichidian.

Aceste date au fost demonstrate experimental pe cîine, căruia i s-a injectat intraperitoneal o soluție de glucoză 5% și apoi i s-a extras un volum egal de lichid peritoneal. Prin această manevră, s-a pierdut o parte din sarea lichidului extracelular. Lichidul celular rămîne cu un exces osmotic, care face ca o parte din apa extracelulară să treacă în celule și să ia naștere o deshidratare extracelulară asociată cu o hidratare celulară. Asemenea transferuri lichidiene, într-un sens sau în altul, prin membrana celulară, nu produc modificări în greutatea corporală a animalului.

Raportul dintre diureză și greutate nu arată numai tulburări hidrice de tipul deshidratării. Ele pot înregistra și o tulburare în sens pozitiv, adică o acumulare de apă, o tendință la edem sau o accentuare a edemului preexistent. Și în edem, ca și în deshidratare, cîntarul și volumul urinar constituie deci două elemente care ajută pe clinician în urmărirea evoluției bolii.

3. **Diureza.** Conținutul lichidian al organismului normal este reglat cu multă precizie de variațiile volumului de urină în funcție de cantitatea de apă care invadează țesuturile.

Volumul urinar crește ori de cîte ori organismul normal se află în fața unei încărcări ce depășește, după afirmația lui Moyer, cu 0,5% greutatea corporală.

Volumul urinar scade, cînd organismul prezintă o lipsă de apă sub 0,5% din greutatea sa.

Volumul urinar mai poate suferi variații în funcție de o serie întreagă de alterări renale și extrarenale (vezi capitolul al XVII-lea).

Diureza scade în caz de deshidratare; totuși există o serie de deshidratări asociate cu o diureză mare. În această categorie intră deshidratările diabeticilor, ale diabetului insipid, ale nefropatiilor hipostenurice sau diurezele mari după anestezиile cu eter.

La bolnavii cu un deficit mare al volumului extracelular, diureza poate fi minimă și foarte înceată. Astfel, în traumatismele mari, în șocul posthemoragic, în șocul prin strivire sau în nefritele acute, nefronul terminal fiind afectat, diureza este minimă, datorită deshidratării accentuate extracelulare rezultate dintr-o lipsă mare de sare.

Sînt însă și o serie de bolnavi edematiați, la care diureza, cu tot efortul terapeutic, rămîne mică și întîrziată.

Urina nu trebuie cercetată numai din punct de vedere al cantității, ci și al densității ei. În general, o diureză mică cu hiperstenurie este un semn al lipsei de apă, în vreme ce diureza mare cu hipostenurie este expresia unui exces hidric care a invadat brutal organismul (ingestie hidrică mare, proba de diluție Volhard etc.). Trebuie să ținem seama însă că în patologie există și multe excepții. Astfel, deși diabeticul prezintă o lipsă hidrică, urina lui are totuși o densitate scăzută, dacă nu are glicozurie. Datele experimentale și datele clinice au arătat că în cazul unei dureri vii, diureza rămîne mică și densitatea urinară mare, chiar dacă se administrează apă.

Determinarea punctului crioscopic urinar poate de asemenea să dea indicații asupra dezechilibrului hidro-mineral.

Presiunea osmotică a urinii diminuează în cazul unei scăderi a volumului lichidului extracelular, în cazul unei pierderi de sare și al unei hipotensiuni osmotice sanguine. Dar, și în aceste cazuri există o serie întreagă de excepții. Astfel, în perioada de formare a edemelor, cu toate că volumul lichidului extracelular crește, cu toate că există o hipertonie osmotică a plasmei, corespunzătoare unui exces de sare, totuși presiunea osmotică a urinii rămîne scăzută. De asemenea, în nefroze, în reținerea hidrică din perioada de stare a bolilor infecto-contagioase, a hepatitei epidemice, a arsurilor, a pneumoniilor acute, densitatea urinară este mult scăzută, cu toate că în organism există un exces hidro-electrolitic.

Întrebuințarea cortizonului în scop terapeutic a dovedit că se poate ajunge la un surplus electrolitic umoral, mergînd

Scanned with OKEN Scanner

pînă la edem bogat în sare, în vreme ce eliminările de cloruri prin urină sînt minime.

Într-un caz de astm tratat cu cortizon, am asistat la o creştere a presiunii osmotice sanguine cu o scădere concomitentă a presiunii osmotice urinare. O dată cu suprimarea tratamentului, s-a produs un fenomen invers, adică a crescut presiunea osmotică a urinii o dată cu creşterea diurezei şi cu scăderea în greutate a bolnavului.

Curba modificărilor presiunii osmotice sanguine şi urinare a bolnavului tratat cu cortizon imită pe cea obţinută la bolnavul cu hepatită epidemică, boală traumatică, pneumonie, boală postoperatoare etc.

Cercetînd pe diverse loturi de bolnavi presiunea osmotică sanguină, concomitent cu cea urinară, am constatat că există o presiune osmotică sanguină crescută la hepatici (excepţie fac numai cirozele tratate îndelungat cu diuretice mercuriale), la insuficienţii cardiaci, la nefrotici şi la hipertensivi în primele două stadii.

În toate aceste cazuri, deşi există un surplus hidroelcetrolitic în spaţiul extracelular, totuşi diureza este hipostenurică. Hipostenuria este efectul unui factor extrarenal, rinichiul fiind absolut indemn, şi al unei aldostenurii crescute.

În cazul unui deficit de sare sau în caz de scădere a volumului lichidului extracelular, presiunea osmotică a urinii este scăzută, căci rinichiul economiseşte capitalul clorurat; deşi bolnavul suferă prin deshidratare extracelulară şi lipsă clorurosodică, totuşi densitatea şi presiunea osmotică a urinii sînt crescute.

Între concentraţia sării plasmatice şi a sării urinare există un paralelism perfect. Densitatea urinară este mai deseori influenţată de modificările osmotice umorale decît de variaţiile volumetrice ale umorilor. Acest paralelism s-ar datora faptului că raporturile volumetrice lichidiene sînt o consecinţă a valorilor osmotice. Echilibrul osmotic umoral este păstrat de organism în ciuda variaţiilor volumetrice ale lichidelor. În procesul echilibrării hidro-electrolitice, organismul intervine mai întîi asupra corectării dezechilibrului osmotic şi apoi asupra variaţiilor volumetrice.

Datele expuse mai sus demonstrează importanţa variaţiilor presiunii osmotice a urinii în funcţie de presiunea osmotică a lichidului extracelular şi de variaţiile volumetrice ale acestuia. Totuşi, după cum am arătat, măsurarea punctului

crioscopic urinar sau a densității urinare sau a eliminării urinare de sare nu traduce totdeauna fidel variațiile volumetrice și osmotice petrecute în spațiul extracelular.

CONCENTRAȚIA ELECTROLITICĂ A SÎNGELUI

Clorurile. S-a insistat multă vreme asupra importanței dozării clorurilor din sînge ca semn al variațiilor volumetrice ale lichidului extracelular. Observația clinică însă, nu a confirmat această presupunere. Astfel, este bine cunoscut faptul că în perioada decompensată a șocului, cu toate că volumul lichidului extracelular este mult scăzut, clorurile plasmatice pot avea o valoare ușor peste normal, ceea ce ar trebui să corespundă unui exces cloruro-sodic. Dimpotrivă, în procesele de acidoză prin reținere mare de CO_2, cum se întîmplă în emfizem, necesitatea menținerii unui pH constant determină o trecere a unei părți din clorurile plasmatice în urină, în vreme ce altă parte intră în globulele roșii pentru a da posibilitate bicarbonatului de sodiu să tamponeze excesul de acizi din organism. În asemenea condiții, clorurile sanguine scad, dar volumul lichidului extracelular nu este de loc sau doar foarte puțin modificat. Se poate spune deci că orice creștere a volumului lichidului extracelular se poate însoți de o scădere ușoară a clorurilor sanguine. În caz de diaree duodenală, de fistule biliare și pancreatice, cînd se elimină mari cantități de bicarbonat de sodiu, se produce o deshidratare extracelulară, asociată cu o creștere a concentrației clorurilor în sînge — acidoză.

Clorurile sanguine pot fi deci normale sau crescute chiar în deshidratări sau, dimpotrivă, pot avea cifre normale sau scăzute în cazurile de reținere hidrică extracelulară. Sîntem nevoiți de aceea să ajungem la concluzia că între concentrația în cloruri a plasmei și volumul lichidului extracelular nu există paralelism și că dozarea clorurilor nu poate constitui totdeauna un indicator terapeutic.

Crioscopia plasmei reprezintă un mijloc de investigație simplu care poate da indicații asupra modificărilor osmotice umorale. Hipertensiunea osmotică a plasmei (8, 9) îndreaptă tratamentul spre administrarea de soluții hipotonice, pe cînd o hipopresiune osmotică sanguină necesită administrări de soluții electrolitice hipertonice.

Urmărirea în timp a bolnavului chirurgical poate arăta necesitatea corectării dezechilibrului hidro-electrolitic, instalat adesea în boala postoperatoare.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru evaluarea cît mai exactă a dezechilibrului economiei hidrice, datele crioscopiei sanguine, asupra cărora insistăm în diversele capitole ale studiului nostru, vor trebui asociate cu valorile volumului urinii, ale densității și ale crioscopiei urinare și cu greutatea bolnavului. În privința așa-ziselor greutăți întîmpinate în cercetarea punctului criscopic, nu sîntem de acord cu o parte din autori, care socotesc că acest examen cere un timp îndelungat de executare, cantitate mare de sînge etc. Noi am adaptat aparatura la cantitatea de 10—12 ml de sînge, iar în ce privește timpul de determinare el este socotit de noi ca fiind foarte scurt.

Rezistivitatea plasmei a devenit de asemenea un mijloc de studiere a modificărilor electrolitice. Avantajul acestei metode constă în faptul că se pot folosi cantități mici de sînge (1 ml) și că rezultatele ei ar fi neinfluențate de substanțele „neelectrolitice". Cu toate acestea, tehnica de determinare a rezistivității plasmatice poate da cifre variabile în funcție de temperatura la care se lucrează, de viscozitatea plasmei și de concentrația proteică la litrul de sînge. Din enumerarea acestor factori de eroare reiese că rezultatele obținute prin determinarea rezistivității au relativitatea oricărei constante de laborator folosite în biologie. Cercetarea ionogramei, care intră într-o fază nouă de explorare, va arăta marile lipsuri ale rezistivității.

Rezistivitatea plasmei a fost folosită pe scară întinsă la noi de Burghele și colaboratorii (1) în conducerea terapeuticii de înlocuire hidro-electrolitică a bolnavului chirurgical.

Sodiul poate constitui și el un element de studiu al dezechilibrului hidro-electrolitic, dar valorificarea clinică a dozărilor lui prezintă totuși inconveniente. Astfel, concentrația sodiului plasmatic poate fi normală, în vreme ce volumul lichidului extracelular poate fi crescut sau scăzut. Cu toate acestea, determinarea ionogramei rămîne cel mai bun mijloc umoral de evaluare a dezechilibrului hidro-electrolitic și îndeosebi al modificărilor osmotice umorale.

Concentrația în baze a plasmei se evaluează pe cale chimică prin dozarea clorurilor și a bicarbonatului plasmatic, care, adunate, dau concentrația bazică a plasmei. Metoda fotometrică, utilizînd fotometrul cu flacără, este foarte rapidă și poate arăta starea echilibrului osmotic.

Rezerva alcalină măsoară echivalenții acizi ai plasmei.

Numărul eritrocitelor crește în deshidratări și scade cînd volumul extracelular crește. Aceste modificări numerice eritrocitare țin și de rapiditatea cu care se face modificarea

volumului extracelular. Dacă trecerea de la un lichid extracelular normal la unul scăzut sau mult crescut se face treptat, numărul eritrocitelor rămîne neschimbat, chiar dacă alterările volumului extracelular sînt atît de mari, încît pot provoca chiar moartea.

Valoarea hematocritului şi a hemoglobinei suferă aceleaşi modificări ca şi numărul eritrocitelor. Toate aceste constante sanguine au valoare în modificările mari, instalate rapid, ale volumului lichidului extracelular, modificări care nu au interesat concomitent şi eritrocitele circulante.

Numărătoarea de globule roşii, hematocritul, hemoglobina nu pot fi folosite decît cu rezerve, ca mijloace de evaluare ale modificărilor, fie cantitative, fie calitative ale lichidului extracelular.

Proteinemia poate varia în raport invers cu volumul lichidului extracelular; dacă scade lichidul extracelular, proteinemia creşte şi, invers, dacă creşte lichidul extracelular, scade proteinemia. Aceste relaţii între cele două elemente nu sînt întotdeauna absolut exacte, întrucît, cu cît modificarea volumetrică lichidiană se face mai încet, cu atît disproporţia este mai puţin evidentă. Este posibil să găsim o proteinemie normală, atît la un lichid extracelular mare, cît şi la unul scăzut. Numai evaluarea volumului lichidului extracelular poate să pună în evidenţă o relaţie exactă între proteinemie şi volumul hidric. Acest adevăr este valabil pentru toate constantele spaţiului extracelular.

DESHIDRATĂRI

Deshidratările organismului pot fi de trei categorii: 1) deshidratări globale; 2) deshidratări extracelulare şi 3) deshidratări celulare.

DESHIDRATĂRI PRIN SCĂDERE A VOLUMULUI LICHIDIAN ASOCIATĂ CU MODIFICĂRI ALE CONCENTRAŢIEI OSMOTICE

Deshidratări globale ale organismului. Deshidratarea întregului organism ia naştere în cazul unei disproporţii între ingestia şi eliminarea de apă. Ea poate să apară cînd există:

1. Aport insuficient de apă survenit:

a) în urma inaniţiei;

b) după operaţii chirurgicale care nu permit să se ingereze apă;

Scanned with OKEN Scanner

c) în bolile care împiedică deglutiția sau în cele care suprimă senzația de sete.

2. **Eliminare crescută de apă**, eventualitate întîlnită :

a) în poliuriile foarte sărace în sare ;

b) în caz de întrebuințare frecventă a diureticelor apoase ;

c) în caz de transpirații abundente.

Pierderile de apă se întîlnesc rareori singure, deoarece, o dată cu ele, au loc și pierderi de sare.

Lipsa apei se suportă foarte greu și animalul nu poate supraviețui mai mult de 2—3 zile ; de aici se poate deduce importanța deosebită care i se atribuie în economia întregului organism.

În eventualitățile descrise mai sus ia naștere o deshidratare, atît extra—cît și intracelulară. În general, deshidratarea globală se instalează ori de cîte ori balanța cloruro-sodică este echilibrată, în vreme ce balanța hidrică este negativă.

În acest caz manifestarea clinică a lipsei globale de apă se caracterizează prin : sete intensă, astenie, scădere în greutate, oligurie, apariția semnelor de hemoconcentrare, creșterea ușoară a clorurilor, scăderea tensiunii arteriale. Funcția renală rămîne normală. În acest tip de deshidratare, ingestia de apă înlătură întregul sindrom, în vreme ce aportul de sare, sub orice formă este foarte nociv.

Rinichiul este supus în cazul acesta unei mari încercări, căreia i s-a dat numele de „dilema rinichiului". El trebuie sau să elimine excesul de sare, sau să cruțe nevoile de apă din ce în ce mai mari ale organismului. Dar, rinichiul nu poate să elimine sare fără să elimine concomitent și apă, ceea ce ar reduce și mai mult capitalul hidric deficitar al organismului. Pentru rinichiul normal, adaptarea la această sarcină grea reușește abia după cîteva zile, cînd se elimină excesul ionic și se restabilește izotonia umorală. În acest interval de timp necesar rinichiului spre a ieși din „dilemă", organismul își apără izotonia umorilor, prin deplasările de apă din celule în spațiul extracelular. Astfel, în deshidratările prin lipsă de aport de apă, întregul deficit este suportat, într-un stadiu incipient, de marea masă a apei celulare. Numai o mică parte este suportată de lichidul interstițial, și o parte și mai redusă, o fracțiune aproape neînsemnată, de plasma sanguină.

Datorită acestei pierderi de apă, la început din spațiul celular, apoi din cel interstițial și în cele din urmă și din cel vascular, carența simplă de apă reprezintă una dintre deshidratările organismului, mai îndelungat și mai bine tolerată.

Scanned with OKEN Scanner

Deplasarea progresivă a apei dintr-un compartiment în altul demonstrează că organismul se apără de lipsa de apă în primul rînd prin mobilizarea apei celulare și apoi a apei interstițiale. Aceste mobilizări succesive exprimă efortul organismului de a păstra cît mai mult timp posibil intact echilibrul hidric al sectorului vital — sectorul vascular.

DESHIDRATĂRILE EXTRACELULARE

Deshidratările extracelulare determinate, atît de lipsa de sare, cît și de lipsa de apă și de sare, privesc numai volumul lichidului extracelular, fără modificări concomitente ale presiunii osmotice sanguine. Acest tip de deshidratare volumetrică a putut fi reprodus experimental cu ajutorul unei sonde ideale prin care se aspiră lichid intestinal. Se înlocuiește pierderea hidrică prin administrarea rectală sau pe cale intravenoasă a unei soluții de dextroză 5%.

Deshidratări de acest fel, pur volumetrice, se întîlnesc în cazul vărsăturilor, al diareelor, al fistulelor.

SEMNELE CLINICE ALE DESHIDRATĂRII EXTRACELULARE FĂRĂ MODIFICARE A PRESIUNII OSMOTICE

Semnele subiective: dispare setea, ortostatismul devine imposibil din cauza ameţelilor, a lipotimiilor, sincopelor.

Semnele nervoase din lipsă moderată de apă extracelulară: tendință la somn, răspunsuri grele la întrebări, apatie, anorexie.

Semnele nervoase prin pierderi mari de lichid extracelular: dispar reflexele osteo-tendinoase, apare stupoare, în cele din urmă comă. Adesea apar anestezii ale extremităţilor.

Pentru Moyer, semnele nervoase datorite diminuării volumului extracelular, fără modificări osmotice, sînt asemănătoare cu semnele neurologice ale intoxicației cu barbiturice.

Semnele digestive sînt diferite după gradul de reducere a volumului lichidului extracelular. În cazul unei reduceri minime a lichidului extracelular apare anorexia, bolnavul reduce progresiv ingestia alimentară.

Reducerea mare a volumului lichidului extracelular se manifestă din punct de vedere digestiv prin: greaţă, vărsă-

turi, anorexie completă, dispariţia setei, meteorism abdominal, uneori chiar ileus paralitic.

Semnele vasculare : 1) semne ale reducerii minime (uşoare) a volumului lichidului extracelular : ameţeli ortostatice, lipotimii, hipotensiune ortostatică, ştergere a venelor superficiale, senzaţie de astenie, de slăbiciune generală, 2) semne ale unei reduceri mari de lichid extracelular : extremităţi reci, cianotice, uscate, puls filiform abia perceptibil, tahicardie, zgomote cardiace frecvente, asurzite, uneori pendulare.

Semnele tisulare : 1) semne ale unui volum lichidian extracelular moderat micşorat : pierderea turgorului, păstrarea pliului tegumentar, limba uscată, cu depozit şi striaţiuni longitudinale ; 2) semne tisulare de scădere marcată a volumului lichidian extracelular : piele uscată, rece, se încreţeşte uşor, globii oculari înfundaţi în orbite, înconjuraţi de cercuri albăstrui, hipotonici. Tonusul muscular prăbuşit, mioedemul prezent, persistent.

Semnele de alterare a termoreglării. Pe măsură ce volumul lichidului extracelular scade, în aceeaşi măsură scade şi producerea de energie. Deci, scăderea temperaturii şi scăderea volumului extracelular merg paralel. Bolnavul deshidratat este hipotermic, în afară de cazul cînd se află într-un mediu hipertermic.

Semnele umorale. În formele uşoare, hematocritul eritrocitar, numărul de eritrocite, cantitatea de hemoglobină sînt crescute. Pe măsură ce deshidratarea volumetrică extracelulară înaintează, toate constantele umorale se prăbuşesc şi ajung sub limitele normale. Presiunea osmotică a sîngelui rămîne constantă pînă cînd bolnavul trece dintr-o stare de somnolenţă în stupoare progresivă, spre comă. Ionograma prezintă modificări în faza tardivă.

Semnele urinare. Diureza creşte, densitatea urinară se micşorează, iar presiunea osmotică a urinii este minimă. Cloruri nu se elimină în urină, atît timp cît reabsorbţia tubulară este bună şi cît concentraţia osmotică a plasmei este normală. Numai în unele deshidratări posttraumatice, cu toată scăderea severă a volumului lichidian extracelular, se poate pierde prin urină clorură de sodiu. Tabloul clinic al deshidratărilor extracelulare prin reducere de volum poate însă prezenta unele aspecte particulare, după cum alterarea lui este determinată de lipsa de sare sau de lipsa de apă şi de sare.

Distingem deci două feluri de deshidratări extra-celulare.

Am vorbit în capitolul IX despre acest tip de deshidratare. Lipsa de sare nu apare totdeauna în cazul cînd oprim ingestia de NaCl. Alimentele conțin totdeauna o anumită cantitate de sare, care este suficientă pentru a menține o balanță echilibrată.

Deshidratările prin lipsă de sare se caracterizează prin scăderea apei interstițiale. Datorită lipsei de sare, presiunea osmotică a lichidului extracelular scade și din această cauză o parte din apa extracelulară difuzează în spațiul celular, iar alta este eliminată prin rinichi. Deshidratările prin lipsă de sare sînt deci deshidratări extracelulare.

Din punct de vedere clinic, bolnavii prezintă următoarele semne: tegumentele devin palide, uscate, zbîrcite, păstrează ușor pliul. Faciesul este palid, efilat, nasul subțiat, ochii înfundați în orbite, hipotonici. Bolnavii se plîng de moleșeală generală, de o astenie mare progresivă, sînt incapabili să mai facă vreo mișcare, scad în greutate.

Semnele vasculare. Venele abia se văd, fiind colabate; injecțiile intravenoase se fac cu multă greutate. Tensiunea arterială scade, pînă la colaps. În ortostatism, tensiunea arterială se prăbușește considerabil, iar paloarea extremității cefalice se accentuează. Pulsul devine filiform, tahicardic, abia perceptibil.

Semnele digestive: anorexie, greață, vărsături lichidiene, disfagie, spasme pilorice. Cu toată deshidratarea accentuată lipsește setea.

Semnele nervoase: cefalee, amețeli, crampe musculare, convulsii, comă.

Semnele urinare. Diureza este mică. Urina este foarte puțin concentrată, eliminarea de sare extrem de redusă. Proba de diluție și concentrație arată, la acești bolnavi, o întîrziere în eliminarea apei, întîrziere care variază între 6 și 12 ore pentru apa ingerată.

Semnele umorale. Scade concentrația clorului și a sodiului. Semne de hemoconcentrare: 1) eritrocitele în număr mai mare, 2) hematocritul eritrocitar crescut, 3) viscozitatea sanguină peste normal, 4) proteinemia totală și densitatea plasmei crescute, 5) volumul plasmatic redus, 6) ureea sanguină crește simțitor; este o azotemie extrarenală rezultată din deshidratare, adică azotemia „cloropenică" a autorilor clasici sau mai bine zis „prin anhidremie", cum este considerată

Scanned with OKEN Scanner

azi, întrucît ureea creşte prin catabolismul proteic exagerat şi prin deficienţa eliminării renale.

Ca o formă mai avansată a acestei deshidratări extracelulare s-a descris

B. DESHIDRATAREA PRIN LIPSĂ DE APĂ ŞI DE SARE

Şi în prima formă, cea prin lipsă de sare, există o deshidratare, însă fără pierdere accentuată de apă. Din cauza deshidratării mai marcate din această a doua formă, semnele vasculare şi umorale sînt mai pronunţate.

Deshidratările prin lipsă de sare prezintă, pe lîngă semnele umorale şi vasculare, un cortegiu simptomatic caracteristic carenţei de sare: oboseală, cefalee, ameţeli, anorexie, senzaţie de slăbiciune musculară, atonie gastrică şi chiar vărsături. Vărsăturile, spoliind şi mai mult organismul prin eliminările mari de sare, produc o accentuare a carenţei de sare, din care cauză apar spasme esofagiene (disfagie) şi spasme pilorice. Pierderile lichidiene considerabile care însoţesc pierderile de sare dau bolnavului aspectul unui mare deshidratat: limba se încarcă, este uscată, uneori prăjită, extremităţile sînt uscate şi reci, globii oculari sînt înfundaţi în orbită, hipotonici, hipotensiunea arterială e progresivă, sîngele se îngroaşe, azotemia anhidremică creşte, diureza scade, bolnavul intră în colaps şi poate muri într-o mare deshidratare extracelulară.

Semnele descrise sînt similare cu unele semne de la începutul bolii lui Addison, care şi ea este o deshidratare prin lipsă de sare (vezi capitolul „Bilanţul clorurii de sodiu").

În capitolul IX am descris aceste deshidratări care survin în urma vărsăturilor, a diareelor, a fistulelor biliare şi intestinale, în urma transpiraţiilor abundente şi prin poliurie.

Poliuria, indiferent de natura ei, poate produce o declorurare dacă prin alimente nu se introduce doza necesară de sare.

Este cunoscută poliuria după ingestia exagerată de bere sau de băuturi alcoolice. În acest caz se pierd mari cantităţi de sare, compensate prin mîncărurile picante şi sărate pe care simt nevoia să le consume băutorii.

În cazul cînd pierderile urinare de sare nu sînt compensate prin ingestie, se instalează deshidratarea extracelulară. În acest caz, ingestia de apă, mărind poliuria, sfîrşeşte prin a spolia şi mai mult organismul de sare şi accentuează astfel deshidratarea. Acesta este mecanismul de producere al deshidratărilor din transpiraţiile abundente întîlnite la lucrătorii

minieri, chesonieri etc. Numai administrarea de băuturi sărate corijează dezechilibrul hidric al organismului.

Deshidratările prin poliurie pot apărea în clinică în două cazuri: 1) la prostaticii supuși unei diete declorurate și 2) la bolnavii operați care nu pot ingera nimic, dar cărora li se administrează cantități mari de soluție glucozată fără clorură de sodiu.

Deshidratările extracelulare pot fi cuprinse schematic în trei grupe: 1) deshidratări hipertone al căror cadru clinic este descris la osmoreglare (hipertoniile osmotice ale plasmei); 2) deshidratări izotone (cînd se pierde în același timp și apa și sarea); în acest cadru intră declorurările și deshidratările extracelulare prin lipsă de apă și de sare și 3) deshidratări hipotone (capitolul al VI-lea și al IX-lea).

Fiecare din acest tip de deshidratare poate prezenta alterări de volum, modificări de pH, alterări ale compoziției electrolitice ale lichidelor organice și poate evolua concomitent cu o hiperhidratare a celuilalt sector lichidian.

Orice deshidratare extracelulară poate trece prin aceste aspecte variate, complicîndu-se cu o acidoză sau cu o alcaloză metabolică, încît impune o atitudine terapeutică diferită în funcție de moment. De aceea, bolnavul operat, traumatizat, hipertonic, intestinal sau cu o boală infecto-contagioasă trebuie urmărit cu o grijă deosebită, atît în privința aspectului său clinic, cît și în ceea ce privește cantitatea de apă ingerată sau excretată și constantele de laborator (crioscopie, viscozimetrie, rezistivitate, hematocrit, masă circulantă, lichid extracelular, ionogramă). În unele servicii chirurgicale s-a introdus o foaie de observație specială în care echilibrul hidric este urmărit cu o atenție deosebită. Prezentăm un tip de foaie de reanimare folosit în clinica chirurgicală a Spitalului „Panduri" și pe care o reproducem întocmai (fig. 98).

DESHIDRATĂRILE CELULARE

Pe lîngă cele două tipuri de deshidratări, globală și extracelulară, se descrie și un al treilea tip de deshidratare, în care pierderea mare de apă este situată în compartimentul celular. Ea apare în cazul unui exces de sare în spațiul extracelular, exces care poate lua naștere prin: a) administrare de soluții clorurate hipertonice, b) creșterea resorbției de sare la nivelul tubului renal prin hiperfuncția corticosuprarenală

Scanned with OKEN Scanner

CLINICA CHIRURGICALĂ
SPITALUL PANDURI

FIŞA ECHILIBRULUI HIDRO

Foaia de Obs Nr 2017 (INT 8 IV - EŞIT 4 V)

NUMELE R. R. SEX FEM. GREUTATE 47 Kg. TALIE 1,60 m.

DIAGNOSTIC NEO GASTRIC

OPERAŢIA GASTRECTOMIE LARGĂ Nr. 9.444

Date de laborator la internare	
Hemo-grama	R - 3.280.000 A - 6.300
Hb.	7,9%
K.	-
Ca.	-
N.	-
Cl. glob. Cl. plasm.	-
R. A.	-
M. B.	-
UREE	0,20 mlg.‰

Legenda: Tens. arter. · Respiraţie · Temperatura · Puls · Oximetrie · Hematocrit · Proteinemie · Vol. Sangvin · Spaţiu rodanic · Rezistivitate · Greutate · Operaţia · Terapeutica

Data: 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

CONCLUZII

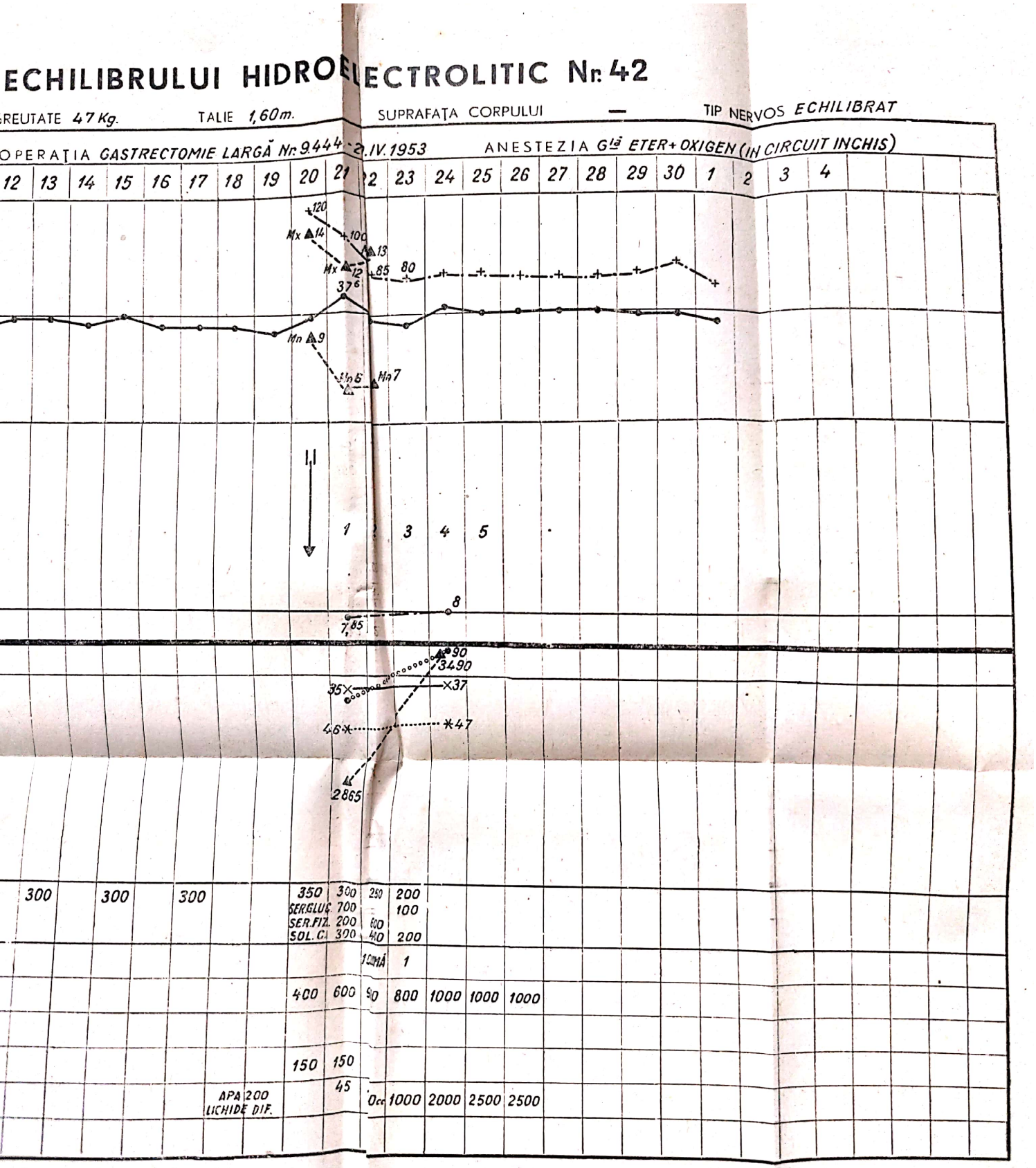
9.I - OLIGOCITEMIE PROCENT (23%)
PROTEINEMIE " LA LIMITA INFERIOARĂ (6,6%)
11.IV - VOLUM SANGVIN -572
" GLOBULAR -326gr.
" PLASMATIC -305cm
HIPERTONIE PLASMATICĂ 80Ω
PROTEINE TOTALE -16
24.IV - VOLUM SANGVIN -82
" GLOBULAR -66gr
" PLASMATIC -215cm
UŞOARĂ HIPERTONIE PLASMATICĂ
PROTEINE TOTALE +26gr

TENDINŢA EVIDENTĂ DE ECHILIBRARE, CONCORDANTĂ CU ASPECTUL CLINIC
21.IV VOLUM SANGVIN =631
" GLOBULAR =326
" PLASMATIC =305
PROTEINE TOTALE = 21
REZISTIVITATE = 80Ω

Terapeutica HIDRATARE: SÎNGE 300 · 300 · 300 · 300 · 350 SERGLUC 700 SERFIZ 200 SOL. CL 300

SINDR. CLINIC: Scaune · Diureză 400 600 · Densitate · Vărsături · Aspiraţie 150 150 · ALIMENTAŢIE APA 200 LICHIDE DIF. 45

Fig. 98. — Fişa echilibrului hidro-electrolitic nr. 42 (după B



. — Fişa echilibrului hidro-electrolitic nr. 42 (*după Burgh şi colab.*).

Scanned with OKEN Scanner

sau prin administrarea de hormon mineral cortical, c) diureză apoasă masivă — lipsa hormonului antidiuretic, hipofizar (diabet insipid) şi în sfîrşit d) prin administrare de diuretice apoase. În toate aceste cazuri, cantitatea de sare este mult crescută în spaţiul extracelular.

Hipertonia osmotică a lichidului interstiţial, rezultată din cantitatea excesivă de sare, deplasează o cantitate de apă din celulă spre spaţiul lacunar, determinînd o deshidratare celulară, a cărei manifestare clinică este setea.

SEMNELE DESHIDRATĂRII CELULARE

Semnele clinice de deshidratare celulară sînt : sete intensă, uscăciune a limbii, semne nervoase, mai ales în caz de deshidratări accentuate, ca : obnubilaţie, deprimare psihică, uneori stare de anxietate, agitaţie alternînd cu perioade de somnolenţă şi confuzie mintală. În ultimul stadiu al deshidratării celulare somnolenţa se transformă în comă, adesea ireversibilă.

În timpul deshidratării celulare apar tulburări respiratorii sub formă de : dispnee sine-materia, uneori cu aspect de dispnee Cheyne-Stokes.

Febra este ridicată, însă tratamentul înlătură hipertermia.

Facies cenuşiu, globi oculari înfundaţi în orbite, hipotonici, astenie foarte pronunţată.

Tensiunea arterială şi pulsul sînt normale.

Semnele umorale sînt minime. Se remarcă mai ales o creştere a presiunii osmotice a plasmei : un hematocrit eritrocitar scăzut cu o valoare numerică a eritrocitelor mai mare. Studiind presiunea osmotică a plasmei în deshidratările celulare chirurgicale, am găsit cifre mari pentru punctul crioscopic. Astfel, unii bolnavi cu sete intensă prezintă un punct crioscopic de — 0,60°, ceea ce este echivalent cu o presiune osmotică de 324 mOsM.

După administrarea de soluţie clorurată hipertonică, am înregistrat un punct crioscopic de — 0,62° echivalînd cu o presiune osmotică de 334 mOsM.

Semnul umoral major al deshidratării celulare este hipertensiunea osmotică a plasmei.

Pentru schematizarea datelor clinice din cele trei tipuri de deshidratări întîlnite în patologie, reproducem tabloul sinoptic din cartea lui R. Mach (11), (tabelul XIX), iar după Hamburger (7) figura 99, sintetizînd perturbările hidrice ale organismului.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XIX

	Deshidratări globale	Deshidratări extracelulare	Deshidratări celulare
Setea	prezentă	absentă	foarte pronunţată
Tensiunea arterială	scădere uşoară	scădere pronunţată	*statu quo*
Pierderile în greutate	foarte pronunţate	scădere uşoară	,, ,,
Diureza	redusă	normală	normală sau crescută
Hemoconcentrarea	foarte uşoară	foarte pronunţată	zero
Clorul plasmatic	normal sau crescut	hipocloremie	normal
Ureea	puţin mărită	crescută	,,
Efectul ingestiei de băutură	foarte bun	rău	variabil
Efectul regimului sărat	rău	foarte bun	rău
Efectul regimului declorurat	favorabil	rău	foarte bun

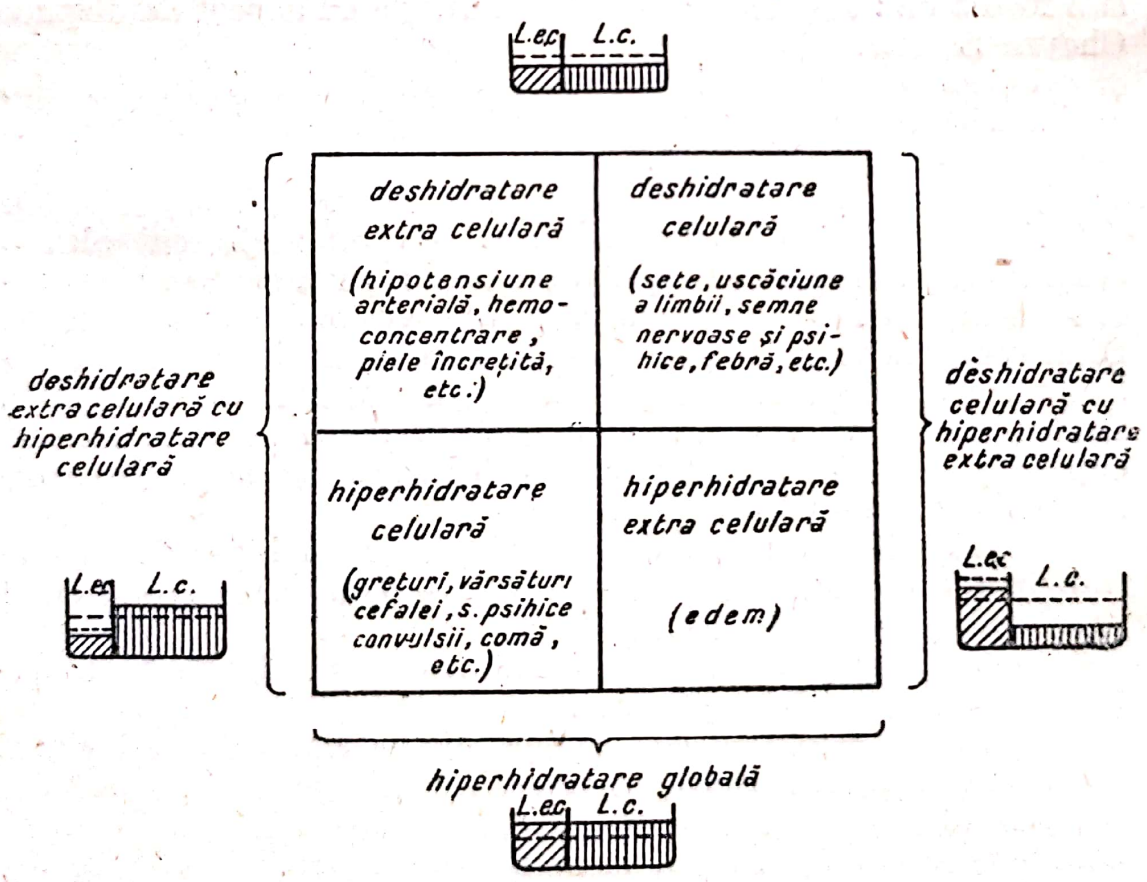


Fig. 99. — Tabloul sinoptic al sindromelor de perturbare hidrică (*după Hamburger*).

Deshidratările copilului — ale sugarului — pot fi ușor comparate cu sindromul clinic al ocluziilor intestinale. Cel mai caracteristic sindrom de deshidratare al copilului îl constituie toxicoza.

Toxicozele avînd ca origine o infecție enterală, au ca prime manifestări diareea și vărsăturile. Peristaltismul intestinal este foarte viu. Microbii cu toxinele lor și alimentele incomplet desfăcute provoacă o iritație intestinală tradusă printr-un peristaltism exagerat.

În toxicoze se pierd deci pe cale digestivă mari cantități de apă. O dată cu apa se pierd electroliți ca sarea, sodiul. Pierderile hidro-minerale digestive se fac pe socoteala apei interstițiale și apare astfel o deshidratare extracelulară cu un cortegiu simptomatic caracteristic. Între starea de toxemie și anhidremie există un paralelism perfect, exicoza extracelulară accentuînd sindromul toxic. Pentru a ne da seama de volumul posibil al pierderilor lichidiene la un copil, amintim că ingestia normală de lichide se ridică la 900 ml în 24 de ore. Pierderile lichide pentru copilul normal sînt evaluate în 24 de ore la 700 ml și sînt constituite din apa pierdută prin scaun, apa urinară și apa pierdută prin *perspiratio insensibilis* și plămîn.

Incidența deshidratărilor la sugari este mare, deoarece dinamica hidrică este mult mai vie pînă la vîrsta de trei luni. Nevoile hidrice ale adultului sînt evaluate în jurul cifrei de 3% din greutatea animală, în vreme ce pentru sugar ele reprezintă 12% (2, 3, 4). Dinamica hidrică a sugarului este atît de rapidă, încît întreg spațiul extracelular este înnoit la interval de două zile spre deosebire de adult care își împrospătează apa extracelulată în decursul a 7 zile, adică zilnic se împrospătează 1/7 din volumul lichidului extracelular. Trebuie să subliniem însă faptul că, în vreme ce pierderile urinare la copil sînt în valoare de 7% din greutatea organismului, la adult sînt de numai 2%. De asemenea, puterea de concentrare a rinichiului sugarului este minimă față de a adultului. Chiar și secrețiile digestive ale sugarului sînt mai abundente decît ale adultului, dar sînt mai sărace în electroliți. Secreția digestivă a sugarului atinge 18% din greutatea organismului, în vreme ce a adultului numai 12%. Aceste date arată că un copil poate ajunge foarte ușor la o epuizare hidrică. Astfel, diareele grave, vărsăturile, accentuarea pierderilor prin *perspiratio insensibilis* și prin ventilație pulmonară pot realiza cel mai frecvent tip

Scanned with OKEN Scanner

de deshidratare: deshidratarea extracelulară cu hipertonie plasmatică.

În patologia infantilă şi mai ales în cursul toxicozelor întîlnim două tipuri de deshidratări.

A. SINDROMUL DE DESHIDRATARE CU HIPERTONIE PLASMATICĂ

Se ştie că rinichiul copilului nu este capabil să concentreze, din care cauză rămîne un exces de sare în spaţiul extracelular. Acesta produce un dezechilibru osmotic între cele două compartimente lichidiene, adică între spaţiul extra- şi cel intracelular.

Excesul osmotic al spaţiului extracelular deplasează cu uşurinţă o cantitate mare de apă din spaţiul celular. Dacă pierderile de apă pe cale digestivă continuă, se va menţine o concentrare osmotică crescută în lichidul extracelular, urmată de un transfer de lichid celular, care va accentua deshidratarea. Apare în acest tip de toxicoză o deshidratare globală, în care procesul de pierdere apoasă se adresează tuturor sectoarelor organismului, începînd cu sectorul celular, trecînd apoi la cel interstiţial, pentru ca în cele din urmă să apară sindromul de deshidratare vasculară — colapsul. S-ar putea spune că, atît la copil, cît şi la omul adult, organismul foloseşte apa din celule şi din interstiţii pentru menţinerea sectorului vital al metabolismului hidric. Totodată trebuie să subliniem că, dacă deshidratarea celulară şi interstiţială poate fi suportată mult timp de bolnavi, în schimb din momentul în care s-a produs o scădere a apei vasculare dincolo de o anumită limită, viaţa nu mai este posibilă.

Deshidratarea globală se întîlneşte în toxicozele cu diaree îndelungate, dar neînsoţite de vărsături.

B. SINDROMUL DE DESHIDRATARE CU HIPOTONIE EXTRACELULARĂ

Al doilea tip de deshidratare întîlnit în toxicoze se datoreşte lipsei de apă şi de sare, care determină o deshidratare extracelulară.

În cazul toxicozelor cu vărsături incoercibile şi cu diarei profuze, se pierd, pe lîngă apă, şi electroliţi. Prin vărsături se pierde clorură de sodiu, iar prin diaree sodiu. Considerînd că un copil ingerează şi elimină 700 ml de lichide, iar că între-

Scanned with OKEN Scanner

gul său lichid extracelular este egal cu 1 400 ml, ne dăm seama că aceste pierderi abundente de lichide bogate în electroliți epuizează rapid spațiul extracelular și determină o anhidremie puternică. Pierderile electrolitice extracelulare produc un dezechilibru osmotic accentuat între interstiții și celule.

În interstiții ia naștere o hipotensiune osmotică progresivă față de lichidul celular, care își păstrează concentrația sa ionică și se află într-o hipertonie osmotică (raportat la lichidul interstițial) încît se va produce un transfer de lichid din interstițiile deja epuizate, spre spațiile celulare. Se naște astfel un element nou, procesul de deshidratare extracelulară. Organismul sugarului, deși va fi lipsit de apă interstițială și vasculară (extracelulară) va fi totuși înecat în apă (spațiul celular). Din cauza acestui pronunțat dezechilibru hidric, ambele sectoare suferă: primul prin deshidratare, iar al doilea prin hiperhidratare.

Cum spațiul extracelular la copii are un volum foarte redus, deshidratarea lui se produce extrem de rapid. Din această cauză, volumul plasmatic scade și colapsul se instalează cu o mare rapiditate.

Deshidratările prin lipsă de apă și de sare trec prin trei stadii. Într-un prim stadiu predomină semnele carenței cloruro-sodice, adică astenia, adinamia, hipotensiunea arterială, anorexia, greața și vărsăturile prin spasm gastric și piloric.

În stadiul al doilea, apar semnele umorale de deshidratare extracelulară propriu-zisă: îngroșare sanguină (hematocrit eritrocitar mare), proteinemie crescută, cloremie crescută, lichid extracelular scăzut. Clinic, apar semnele de colaps, oligurie, chiar anurie.

Pe lîngă aceste semne, care țin de deshidratarea propriu-zisă, există o serie de manifestări clinice determinate de lipsa de electroliți. Astfel, în toxicozele în care predomină diareea, organismul este lipsit de apa și de sodiul aflate în cantități importante în lichidul intestinal. Pierderea masivă de sodiu, baza fixă a organismului, va fi urmată de perturbări mari în echilibrul acido-bazic, cu creșterea de H^+ și Cl^- din umori, care determină apariția semnelor de acidoză.

Acidoza și deshidratarea excită căile de apărare ale organismului față de iminența colapsului. Va apărea astfel o vasoconstricție arteriolo-capilară generalizată. Vasoconstricției inițiale îi urmează vasoplegia paralitică, cînd sîngele mai gros și volumetric redus, stagnează (sîngerare în propriile vase). Toți acești factori, deshidratarea, spasmul arteriolo-capilar, mai

Scanned with OKEN Scanner

întîi, urmat apoi de vasoplegia capilară, produc o hipoxie generalizată.

Elementul anoxic va influența în mod electiv schimburile prin peretele capilar. Anoxia hiperpermeabilizează capilarul. Porozitatea crescută a capilarului va permite să treacă în cele din urmă și proteine spre interstiții. Trecerea proteică interstițială, care rezultă dintr-o accentuată plasmexodie, tinde la ștergerea diferenței osmotice dintre vas și interstițiu. Schimburile celulare devin foarte anevoioase, iar țesuturile sînt amenințate de anoxie, încît întregul metabolism se transformă din aerobiotic în anaerobiotic.

În acest stadiu, glucidele nu vor fi degradate decît pînă la acid lactic, acid piruvic, iar lipidele pînă la acetonă, acid hidroxibutiric, acid butiric (corpi cetonici). Proteinele vor fi și ele metabolizate vicios, dînd naștere la produși toxici.

Metabolismul anaerobiotic — fermentativ — va mări și mai mult, prin excesul de compuși acizi, dezechilibrul acido-bazic al bolnavilor. Mobilizarea masivă de lichide pentru a acoperi nevoile glucidice (neoglicogeneză) și arderea lor incompletă se va traduce prin două semne majore : steatoza hepatică și prezența de corpi cetonici și cetogeni în urină.

Corpii cetonici și cetogeni din urină denotă o deshidratare profundă și o anoxie generalizată care a mobilizat grăsimile. Steatoza hepatică este semnul nelipsit din orice deshidratare, care a ajuns în stadiul anoxic (colaps). Acest proces hepatic, odată constituit, va avea repercusiuni grave asupra economiei generale ; intoxicația organismului se va accentua, se va instala hipotermia, va diminua producerea de serine (hiposerinemie), iar permeabilitatea capilară va crește și permeabilitatea selectivă a membranei celulare se va reduce. Ajungem acum în al treilea stadiu al deshidratării prin lipsă de apă și sare — mai ales sodiu — în care colapsul este profund și însoțit de leziuni nervoase ireversibile. În acest stadiu, starea generală va fi profund alterată, somnolența accentuată, vor apărea semnele unei excitabilități nervoase accentuate cu hiperreflexie și în cele din urmă, coma.

Marea insuficiență hepatică (3), accentuată de anoxie și de acidoză, modifică schimburile prin membrana celulară : sodiul pătrunde în celulă în timp ce potasiul o părăsește. Potasiul mobilizat din celule este în parte eliminat, dar chiar dacă potasemia rămîne normală, apar semne de insuficiență potasică. La tabloul clinic al deshidratării, anoxiei, acidozei și carenței de NaCl se adaugă acum un sindrom de lipsă

Scanned with OKEN Scanner

potasică (vezi capitolul XI) cu astenie și adinamie, care accentuează tabloul toxic al sugarului cu toxicoză.

În atitudinea terapeutică trebuie să se țină seama de acest element nou (Debré și colab.). Insuficiența hepatică pune organismul în fața unui exces toxic, rezultat din: resorbțiile toxice și de produse alimentare alterate, anoxie, acidoză,

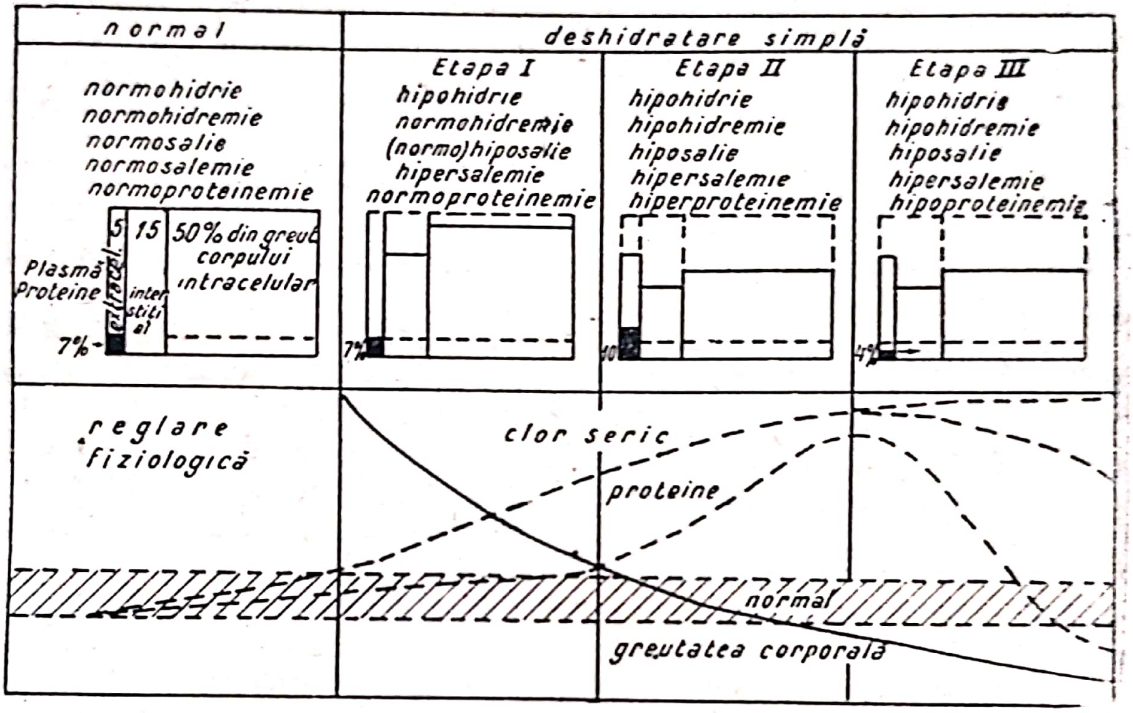


Fig. 100. — Diferite faze ale unei pierderi de apă, fără pierdere de electroliți.

capilaroplegie, exces de sodiu neproteic etc. Cele trei stadii ale acestui tip de deshidratare sînt exprimate grafic în figura 100 (reprodusă din manualul de „Medicină infantilă").

Există însă unele toxicoze al căror semn major este vărsătura ce provoacă o deshidratare prin lipsă de sare.

Prin aceste vărsături incoercibile se pierd mari cantități de clor, iar epuizarea rezervei de clor a organismului produce un tip de deshidratare în care lipsește îndeosebi acest ion acid și rămîne în exces sodiul. Bolnavii prezintă o alcaloză, confirmată de manifestările clinice, adică de semnele de tetanie, de hiperexcitabilitate nervoasă, semnul Chvostek intens pozitiv. După accesele tetanice, somnolența se accentuează și se instalează coma hipocloremică, cum a numit-o Porges. Un semn care nu lipsește în aceste deshidratări este azotemia foarte accentuată.

Scanned with OKEN Scanner

Așa cum am subliniat într-un alt capitol, azotemia nu se instalează dacă bolnavii sînt hidratați, fapt care a determinat pe majoritatea autorilor să considere azotemiile „cloropenice" drept azotemii „anhidremice". Cele două tipuri de deshidratări extracelulare, una însoțită de acidoză, iar alta de alcaloză, arată cît de atent trebuie să fie clinicianul în stabilirea segmentului digestiv în care se produce pierderea lichidiană, cînd aplică tratamentul de înlocuire.

Tratamentul va fi diferit, în exsicoza produsă prin diaree profuze, de cel instituit în toxicoza produsă prin vărsături abundente.

În exsicoza instalată în urma diareelor profuze se vor administra soluții cloruro-sodice izotonice la care se vor adăuga glucoză, plasmă și soluție bicarbonatată. Alimentația va fi bogată în lichide.

Exsicozele survenite în urma vărsăturilor incoercibile vor fi influențate de tratamentul cu plasmă, soluție cloruro-sodică izotonică, glucozată și soluție Ringer. Derivații de potasiu se vor administra îndeosebi în cazurile în care funcția renală este bună și în care potasemia este scăzută, normală sau ușor crescută. La bolnavii cu potasemie crescută și cu funcția renală compromisă, administrarea potasiului se va face numai sub control electrocardiografic, deficiența potasică avînd drept semn incipient o subdenivelare a segmentului *ST*. Aceste toxicoze sînt însă cele în care dezechilibrul hidro-mineral este provocat de tulburări digestive, iar componența vasculară — anoxia, acidoza, exsicoza propriu-zisă — este consecința unei deshidratări.

Există o serie de toxicoze în care întregul tablou anhidremic ia naștere în urma agresiunii toxice microbiene direct pe peretele vascular. Aceste cazuri se datoresc unor infecții exogene, iar factorul principal patogen este leziunea toxiinfecțioasă a peretelui vascular (capilar). Capilarul răspunde la agresiunea toxiinfecțioasă prin stază, încetinirea circulației și hiperpermeabilizarea capilară. Excesul de permeabilitate capilară permite un pronunțat transfer lichidian din vase spre interstiții, însoțit de pierdere simultană de proteine. Apar o serie de semne ca : hipotensiune arterială, hemoconcentrare, hematocrit eritrocitar crescut și proteinemie, inițial crescută dar deficientă în serine, care trec în interstiții și edem interstițial („albuminurie în țesuturi"). În aceste cazuri se naște deci la început un edem interstițial, cu reducerea lichidului vascular. Aceste tulburări vasculare toxiinfecțioase inițiale sînt

Scanned with OKEN Scanner

accentuate apoi prin participarea hepatică. Eliminările toxinelor microbiene pe cale intestinală nu întîrzie să producă leziuni locale, care se vor manifesta prin diaree profuze. Apariția diareelor pe fondul alterării vasculare de origine toxiinfecțioasă grăbește deshidratarea septică, mărește leziunea capilară, accentuează anoxia, crește acidoza și intoxicația tisulară. Prin aceste mecanisme se produc și alterări ale funcțiilor vitale, prin dereglarea funcției scoarței cerebrale. Scoarța cerebrală este influențată însă chiar în momentul agresiunii circulatoare a excitantului toxiinfecțios. Anoxia centrilor superiori va produce o dereglare a întregului organism.

Dereglarea anoxică a funcției scoarței cerebrale va determina și accentua tulburările circulatoare, metabolice, termice și tisulare. Întregul tablou al acestor tulburări realizează sindromul neurotoxic al toxicozei.

Un tablou clinic identic poate fi realizat de orice agent extern capabil să producă o dereglare reflexă corticală, care la rîndul ei va determina mari dezordini circulatoare. În felul acesta, șocul chirurgical, șocul anafilactic, șocul alergic, șocul histaminic, șocul posttransfuzional, hipertermia etc., pot să realizeze exicoza din toxicoză.

O dată tulburarea capilară instalată, se produc apoi dezechilibrul osmotic al plasmei, plasmexodia, anoxia, acidoza, toxemia, steatoza hepatică, vărsăturile, diareea, pierderea minerală, hipoproteinemia, deficiența potasică.

Toți acești factori patogeni, determinînd pînă în cele din urmă o scădere profundă a volumului de sînge care se întoarce la inimă, vor imprima inimii o tahicardie cu o frecvență atît de mare, încît diastola ventriculară va fi prea scurtă, iar sîngele va stagna în atrii. Staza atrială va fi urmată de o stază venoasă retrogradă : a) pulmonară, care se va manifesta printr-o dispnee foarte pronunțată, mărind pierderile lichide ale organismului, b) hepatică, c) gastro-intestinală (vărsături, diaree) și d) cerebrală (edem cerebral cu manifestări convulsive).

Persistența îndelungată a unor ventricule goale mărește insuficiența de nutriție a miocardului și accentuează asfixia tisulară.

Miocardul în stare de anoxie, cu rezerva de glicogen epuizată, prost nutrit și suprasolicitat, suferă o degenerescență grasă, care agravează sindromul toxic general.

În stadiul înaintat al exsicozei copilului, cînd schimburile capilare sînt alterate, cînd la asfixia generală, provocată de

Scanned with OKEN Scanner

sindromul toxic al deshidratării, se adaugă și un edem adesea vizibil clinic, se mai asociază în sfîrșit și un sindrom de alcaloză cu lipsă potasică.

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE EXSICOZEI

1. Elasticitatea tegumentelor scade, globii oculari sînt hipotonici, fontanela este deprimată;
2. pielea uscată, turgorul dispare;
3. scădere în greutate;
4. uneori hipertermie, adesea hipotermie;
5. tulburări circulatoare: cianoză și paloare a extremităților, extremități reci, zgomote cardiace frecvente, egale, înăbușite, tensiune arterială scăzută, hepatomegalie;
6. tulburări renale: oligurie, uneori anurie, azotemie anhidremică;
7. tulburări respiratoare: hiperpnee acidotică, bronșită capilară;
8. tulburări nervoase: convulsii, obnubilație, comă;
9. tulburări digestive: meteorism abdominal, tablou de ileus paralitic, alteori spasticitate intestinală;
10. semnele umorale, după Maslov, sînt cele din tabelul XX.

Tabelul XX

	Normal	În dispepsie	În toxicoză
pH sanguin	7,47	7,52	7,38
Rezerva alcalină	54,5 Co %	56,8 %	36,5 %
Total baze	103	108	172
Alcalinitate de titrare	48,4	39	40
Acizi organici	14,5	—	22,7 mg %
Acid lactic	9,8	—	14,5 „
Corpi cetonici	15 mg	—	25 „
Acid betaoxibutiric	36 „	—	40 „
CO_2 %	43,1 %	41,8 %	31,8 %
O_2 %	7,5 %	5,4 %	3,9 %
Azot ureic	12,7 %	—	32,2 mg %
Azot amoniacal	6,5 mg	—	8,3 „

În afara datelor din tabelul lui Maslov, citățm o serie de semne umorale care pot fi folosite de clinician pentru stabilirea, atît a diagnosticului, cît și a tratamentului de urmat.

Scanned with OKEN Scanner

a) Hematocritul crescut (în mod normal la sugar este de 35%) arată o scădere volumetrică a lichidului extracelular. Valori normale sau subnormale ale hematocritului pot însoți deshidratările extracelulare, care se produc la anemici, la copiii cu tulburări dispeptice îndelungate.

b) Electroliții în sînge pot fi studiați prin crioscopie sau prin rezistivitatea electrică a plasmei. În pierderile volumetrice ale lichidului extracelular, fără o pierdere corespunzătoare de sare, apare o deshidratare cu hipertonie plasmatică (vezi capitolul „Osmoreglare") a cărei manifestare umorală este un Δ mai mare decît 310 mOsM/l (normal Δ este 310 mOsM/l), iar pentru rezistivitate o concentrație mai mare de 310 mEq/l, cît este cifra concentrației normale la 18°.

Sindromul de hiperelectrolitemie (hipertensiune osmotică a plasmei) se poate produce prin : *a*) incapacitatea de concentrare renală, cînd se elimină mai multă apă decît electroliți, *b*) accentuarea pierderii insensibile, care reprezintă o cheltuială pur hidrică, *c*) pierderea sucurilor digestive care sînt, din punct de vedere osmotic, la sugar, mult mai puțin concentrate decît plasma. Toate aceste elemente pot accentua scăderea volumului extracelular, asociată cu o hipertonie osmotică plasmatică putînd ajunge chiar pînă la 400 mOsM. Deshidratarea extracelulară cu hipertonie osmotică poate apărea ușor la sugar datorită insuficienței osmotice a tractului digestiv și a rinichiului.

Ionograma poate exprima dezechilibrul ionic al deshidratării respective.

Electroforeza poate fi utilă în cercetarea modificărilor umorale survenite în deshidratările toxicozei copilului. Îmbinarea protidogramei cu lipidograma și glucidograma poate evidenția alterările metabolismului general din cursul toxicozelor.

Protidograma arată în prima etapă a toxicozei o creștere a globulinelor α_2, creștere care dispare în cazul cînd sindromul hidro-electrolitic se echilibrează. În cazul unei evoluții progresive, globulinele α_2 continuă să crească. Aceeași creștere progresivă o prezintă lipoproteinele și anume lipoproteinele α_2 și β anunțînd posibilitatea, verificată clinic, a instalării rapide a unei steatoze hepatice. Creșterea lipoproteinelor este o consecință a alterării metabolismului glucidic o dată cu intensificarea neoglucogenezei de origine lipidică. Catabolismul viu lipidic se asociază cu o puternică distrucție tisulară dovedită pe cale electroforetică prin creșterea mucopolizaharidelor sanguine și anume a mucoproteinelor α_2. Dacă dezechilibrul hidric al sugarului persistă mai multe zile, cu reducerea mai ales a apei

Scanned with OKEN Scanner

extracelulare, dar cu hipertonie osmotică plasmatică, sau dacă, prin tratament, hiperosmoza plasmatică este transformată într-o hipotonie osmotică şi dacă apare şi o acidoză sau dacă acidoza este urmată de o alcaloză cu hipopotasemie, glucoza nu poate fi arsă complet şi lipidele sînt mobilizate din depozite pentru a înlocui nevoile neoglucogenetice.

Deshidratarea extracelulară, însoţindu-se de acidoză şi de anoxemie cu creşterea produşilor de ardere glucidică anaerobiotică — acid piruvic — şi a compuşilor de decarboxilare proteică (compuşi histaminici) sau a compuşilor aromatici intestinali, duce rapid la o epuizare a depozitelor de glicogen hepatic şi miocardic. Necesitatea de a folosi lipide le mobilizează pe acestea din depozite spre ficat, unde suferă o introducere de duble legături sau o β-oxidare. Ficatul, lipsit de protecţia glucidică şi suprasolicitat din cauza modificărilor metabolice, va suferi o încărcare grasă. Anoxia hepatică blochează o parte din sistemele enzimatice, împiedică unirea SO_2 cu acidul piruvic. Nu se naşte acid β-sulfinilpiruvic, care în mod normal, intră după desulfinare în ciclul tricarboxilic al arderii aerobiotice. Însuşi procesul de desulfinare a acidului cisteinsulfuric este blocat prin lipsa de activitate a desulfinicazei hepatice. Nu se mai formează alanină, nici acid glutamic şi nici acid oxalacetic (alanină + acid α-cetoglutaric). Lipsa acestor substanţe întrerupe lanţul sintezelor proteice pe calea acid oxalacetic — acid aspartic, suprimînd astfel protecţia hepatică. Totodată, umorile sînt lipsite de acid glutamic, încît dintr-o alterare a metabolismului general se ajunge la alterarea metabolismului sulfului, atît de necesar protecţiei lipotrope a parenchimului hepatic, alterare care favorizează apariţia steatozei hepatice, adesea ireversibilă. Datele electroforetice ale protido-, lipido- şi glucidogramei confirmă aceste date de fiziopatogenie. Steatoza hepatică din toxicoze este cunoscută de mult şi, mărirea globală a ficatului, de consistenţă moale, este un fapt clinic care dă tabloului bolii un caracter deosebit de grav. Alterarea hepatică, o dată apărută, va mări şi mai mult dezechilibrul hidro-electrolitic. Am subliniat aceste fapte pentru a arăta că terapeutica unei toxicoze nu va trebui să se reducă numai la reechilibrarea hidro-electrolitică, ci va trebui să se adreseze şi metabolismului general. Perfuziile cu lipotrope pot fi salutare. Socotim că în această privinţă, activarea arderilor aerobiotice printr-un compus al ciclului tricarboxilic, aşa cum a experimentat unul dintre noi (13), poate grăbi diminuarea grăsimii hepatice şi ca atare reechilibrarea hidro-electrolitică. Tratamentul unei

Scanned with OKEN Scanner

toxicoze depăşeşte cadrul restrîns al unor cunoştinţe elementare de bilanţ hidro-mineral, cerînd medicului supleţea adaptării la etapa evolutivă şi la necesităţile metabolice ale momentului. Datele obţinute de noi cu compuşii ciclului tricarboxilic (13) sau intrarea în terapeutică a cortizonului sau a acetilcoenzimei A pot constitui elementele unei terapeutici biochimice utile şi poate chiar salvatoare.

În tabelul XXI reproducem tabloul sinoptic din „Medicina infantilă", p. 670, care rezumă caracterele diferenţiale ale celor două tipuri de deshidratări ale copilului.

Tabelul XXI

	Deshidratare hidrică	Deshidratare salină
Electroliţii serici	hiperelectrolitemie	hipoelectrolitemie
Pierderile de apă	extra şi intracelulară	predominant extracelulară
Volumul plasmei	scade tardiv	scade precoce şi mult
Viscozitatea sanguină	creşte tardiv	creşte precoce
Diureza	scăzută	întîi normală, apoi scăzută
Concentraţia de NaCl şi uree	normală sau crescută prin oligurie	scăzută
Fenomenele clinice principale	sete şi colaps rareori	rareori sete, colaps frecvent
Prognosticul	e bine suportată mai mult timp	suportată rău şi puţin timp
Efectul apei simple	bun	rău
Efectul NaCl	rău	bun

COMPLICAŢIILE DESHIDRATĂRILOR

Volumetrice. Am arătat în capitolele anterioare că volumul plasmei şi al lichidului interstiţial — extracelular — depinde de concentraţia electroliţilor. Există o strînsă corelaţie între volumul lichidului extracelular şi cantitatea de clorură de sodiu şi, în special, de sodiu. Schimbările în concentraţia sodiului sînt urmate de transferuri lichidiene care modifică concentraţia osmotică a umorilor şi deci şi volumul diverselor lichide ale organismului.

Diminuarea sau creşterea Na^+ va fi urmată de scăderea sau de creşterea apei extracelulare. Această variaţie volumetrică a apei extracelulare se face pe socoteala apei celulare. Se stabileşte astfel o noţiune importantă şi anume: chiar dacă apa

totală a organismului se menține la un volum normal, unul din sectoarele lichidiene poate fi mai bogat în dauna celuilalt.

În cazul unui exces de NaCl în sînge se produce deshidratarea celulară, cu hidratare extracelulară.

În cazul unei scăderi de NaCl, o parte din apa extracelulară trece din interstiții în celule.

Apa liberă globală se păstrează în aceeași cantitate, însă unul din compartimente este deshidratat în favoarea celuilalt, care este hiperhidratat.

Privite cu atenție, aceste deshidratări prezintă în realitate numai un dezechilibru în circuitul apei.

Noțiunile schițate mai sus demonstrează importanța deosebită pe care o prezintă pentru economia generală a organismului spațiul extracelular. Spațiul celular este folosit ca un rezervor, din care se deplasează apa spre a acoperi nevoile spațiului extracelular.

În deshidratările extracelulare se pot naște modificări volumetrice chiar în interiorul spațiului extracelular. Atîta vreme cît permeabilitatea capilară și proteinemia se mențin normale, variațiile volumetrice ale lichidului extracelular vor interesa deopotrivă întregul spațiu extracelular, adică spațiul interstițial și cel vascular. În momentul în care peretele capilar este bolnav și devine permeabil pentru proteine sau cînd presiunea osmotică a proteinelor scade sau cînd sîngele stagnează în vase, apar disocieri volumetrice între lichidul vascular și cel interstițial. Intervenția acestor factori este urmată de scăderea masei circulante, cu un exces volumetric interstițial. Această pierdere de lichid sanguin — plasmă — în interstițiu este întîlnită în șocul chirurgical, în perioada de formare a pleureziilor, în hepatitele epidemice, în hepatitele cronice, în cirozele decompensate, în arsuri, în perioada de formare a edemelor etc.

În toate aceste cazuri, porozitatea capilară fiind crescută și asociată cu o plasmexodie, rămîne în exces presiunea hidrostatică, fapt care determină o scădere a lichidului vascular în favoarea celui interstițial și care se traduce prin hipotensiune vasculară, prin îngroșare sanguină și prin edem interstițial subclinic. Acest aspect al dezechilibrului volumetric din spațiul extracelular survine ca un factor agravant în exsicoză, indiferent de ce origine ar fi ea.

Tot din cele descrise mai sus, reiese că în evoluția clinică a unei deshidratări vasculare poate să apară un edem interstițial, uneori vizibil clinic. În acest caz, administrarea soluției cloruro-sodice izotonice sau hipertonice nu numai că nu va

Scanned with OKEN Scanner

înlătura tulburarea hidrică, dar chiar va accentua dezechilibrul volumetric vas-interstițiu. Trebuie deci să nu se uite că în momentul apariției hipoproteinemiei sau a hiperpermeabilizării capilare se naște un dezechilibru volumetric chiar în interiorul spațiului extracelular.

Corectarea acestui dezechilibru volumetric al lichidului extracelular este posibilă numai prin administrarea de proteine concentrate, de plasmă, de fracțiuni proteice plasmatice, de hidrolizate proteice.

În perioada de convalescență a deshidratărilor și a edemelor, volumul vascular crește în dauna celui interstițial.

În această perioadă, scăderea volumului lichidului interstițial și creșterea masei circulante se traduc clinic printr-o tensiune arterială mai ridicată, printr-o diureză crescută și prin hemodiluție.

Terapeutica hiperproteică pe cale parenterală și orală poate să transforme edemul interstițial și oliguria datorită hipotensiunii, precum și îngroșarea sanguină, într-o veritabilă pletoră apoasă a sîngelui, normotensiune și diureză crescută.

Două elemente intervin în mod deosebit în modificările volumetrice din interiorul spațiului extracelular: endoteliul capilar și concentrația plasmatică a proteinelor.

Este adesea foarte greu de stabilit atitudinea terapeutică în fața unei deshidratări.

În primul rînd trebuie stabilit tipul de deshidratare pe care îl avem de tratat. Apoi trebuie să știm dacă perturbarea respectivă este însoțită sau nu de un dezechilibru hidric între compartimentul vascular și cel interstițial.

La baza orientării terapiei de înlocuire hidro-minerală trebuie să rămînă totdeauna semnele clinice. Dintre cele două compartimente ale spațiului extracelular, cel vascular este cel mai important, masa circulantă fiind de altfel ultima care se resimte în cursul deshidratării.

Efortul sistemului de reglare tinde să mențină un volum constant de apă vasculară.

Volumul lichidului interstițial este foarte variabil, datorită facultății sale de a se mări sau micșora după nevoile fiziologice ale momentului; el poate să crească sau să scadă fără ca aceste schimbări să se însoțească și de modificări volumetrice vasculare. Variațiile volumetrice ale spațiului interstițial sînt folosite de organism pentru acoperirea nevoilor volumului vascular, după cum variațiile volumetrice ale spațiului celular sînt strîns dependente de cele ale spațiului extracelular.

Scanned with OKEN Scanner

Echilibrul volumetric vascular se păstrează pînă într-o perioadă foarte avansată a deshidratării, din care cauză constantele chimice ale plasmei pot fi normale, cu tot dezechilibrul hidric celular şi interstiţial al organismului.

Interstiţiul sau spaţiul lacunar este cel care apără şi păstrează volumul constant al plasmei : el poate să se mărească sau să se micşoreze, în funcţie de necesităţile fiziopatologice ale momentului.

Deshidratările prin tulburare a balanţei minerale produc dezordini mari în echilibrul acido-bazic al organismului.

Tulburări în echilibrul acido-bazic. Viaţa celulară este posibilă numai în anumite limite care depind de pH-ul sanguin.

Reacţia apei circulante este uşor alcalină. Alcalinitatea uşoară a lichidului extracelular — care este adevăratul mediu intern — este necesară metabolismului aero- şi anaerobiotic.

Pentru păstrarea echilibrului reacţiei umorale este necesar un anumit grad de disociere a apei extracelulare, disociere strîns legată de temperatura organismului. Temperatura ridicată măreşte procentul de H^+, determinînd o tendinţă la acidoză, care poate fi asociată cu o deshidratare, deoarece prin plămîn şi prin *perspiratio insensibilis* se pierd în cursul stărilor febrile cantităţi mari de lichide.

Concentraţia în H^+ a apei extracelulare modifică reacţia mediului intern.

Apa ionizează greu, de aceea şi este socotită drept corp neutru ; s-a calculat că la 10 000 000 litri de apă, se află abia 1 g de H^+ ioni. Exprimarea algebrică a acestui fapt este egală cu 10^{-7} litri apă, iar un litru de apă va conţine $\frac{1}{10}$ 7 g H^+ ionic sau 10^{-7} H^+ ionic. Logaritmul cu semn schimbat al acestei valori reprezintă pH-ul apei, care este egal cu 7.

Eliberarea de H^+ rezultaţi din metabolismul intermediar ar putea să modifice cu uşurinţă echilibrul acido-bazic.

Totuşi, echilibrul reacţiei mediului intern nu se strică cu toată continua eliberare de elemente acide sau alcaline, deoarece de fiecare dată intervin mecanisme de compensare a pH-ului mediului intern, cunoscute sub numele de sisteme-tampon.

Un sistem-tampon este format dintr-un acid slab şi sarea sa cu o bază tare. Acidul slab este foarte puţin disociat, în

Scanned with OKEN Scanner

vreme ce sarea este complet ionizată. Sistemele-tampon din organism sînt :

1. $\frac{CO_3HNa}{CO_3H_2}$

2. $\frac{PO_4HNa_2}{PO_4H_2Na}$

3. $\frac{\text{albuminate de sodiu}}{\text{albumine acide}}$

Aceste sisteme-tampon sînt dizolvate în apă. Se observă că primul sistem-tampon al apei extracelulare este format dintr-un acid slab, CO_3H_2, care disociază foarte greu. Bicarbonatul de sodiu este o bază slabă care se poate disocia eliberînd puțin OH^-. Adăugînd în soluția formată din acest tampon un acid puternic, HCl, vor lua naștere o sare neutră și un acid slab.

$$H^+ + Cl^- + \underbrace{Na^+ + CO_3H^-}_{CO_3H\,Na} \longrightarrow CO_3H_2 + Na^+ + Cl^-$$

În acest fel, plusul de H^+ ioni introdus prin adăugarea de HCl este transformat într-un acid greu ionizabil, CO_3H_2, care este în același timp și un acid slab. Plusul de H^+ ioni introdus în soluția-tampon a dispărut. Concentrația în hidrogen ioni a lichidului extracelular nu se schimbă, deoarece surplusul de acid carbonic, rezultat din reacția bicarbonatului cu acizii puternici — produși de activitatea metabolică a țesuturilor — este eliminat sub formă de CO_2 prin plămîni.

Sistemul-tampon răspunde la fel și în cazul în care apare în soluția respectivă un exces de baze. Iată cum se petrec reacțiile în cazul adăugirii unei baze, — NaOH —, în spațiul extracelular, unde bicarbonatul de sodiu este sistemul-tampon principal :

$$\underbrace{CO_3H^- + H^+}_{CO_3H_2} + \underbrace{Na^+ + OH^-}_{NaOH} \rightleftharpoons H_2O + \underbrace{CO_3H^- + Na^+}_{CO_3HNa}$$

Sisteme-tampon intracelulare. Sistemele-tampon care asigură constanța reacției apei intracelulare, sînt reprezentate de fosfați : fosfatul monobazic și fosfatul bibazic reprezintă unul dintre cele mai importante sisteme-tampon.

Scanned with OKEN Scanner

Şi acest sistem, întocmai ca şi cel al spaţiului extracelular, reacţionează în caz de creştere a ionilor de H prin eliberarea unui acid foarte slab şi greu ionizabil, pe cînd în cazul unei excesive alcalinităţi, fosfatul monobazic acid se transformă în fosfat bibazic alcalin complet disociat.

Reacţia se petrece după următorul tip :

$$KOH + PO_4H_2K \rightleftharpoons PO_4GK_2 + H_2O$$

Iată reacţia care ia naştere prin adăugarea unui acid tare la sistemele-tampon de fosfaţi :

$$PO_4HK_2 + HCl \rightleftharpoons PO_4H_2K + ClK$$

$$PO_4HK_2 + CO_3H_2 \rightleftharpoons PO_4H_2K + CO_3HK$$

Pe lîngă acest sistem-tampon, în celule se află sistemele formate de bicarbonatul de K/acid carbonic şi sistemele formate de proteine : *a*) hemoglobinat alcalin/hemoglobină acidă şi *b*) oxihemoglobinat alcalin/oxihemoglobină acidă.

Aceste două ultime sisteme-tampon sînt caracteristice pentru globula roşie. În restul celulelor, există sisteme-tampon formate din proteinate bazice (K) şi proteinate acide.

În sîngele circulant cel mai frecvent sistem-tampon este reprezentat de bicarbonat.

Tot aici intervin ca sisteme-tampon şi proteinele plasmatice.

La fel ca şi celelalte sisteme-tampon, albumina acidă, foarte slab disociată, şi sarea de sodiu, total ionizată, vor răspunde la administrarea de acid tare, prin eliberare de acid slab şi sare neutră.

Astfel : albuminatul de Na + HCl $\longrightarrow$ albumină H + NaCl.

În prezenţa acidului carbonic sau a acidului lactic se va naşte albumină acidă şi CO_3HNa în primul caz, iar în al doilea caz, albumină acidă şi lactat de Na. Sistemele-tampon proteice acţionează şi în interiorul celulelor. Un exemplu în această direcţie îl formează hemoglobina acidă din eritrocite.

În organism intervin deci două grupe de sistem-tampon : unele minerale şi altele proteice.

Ca sisteme-tampon ale apei extracelulare funcţionează :

$$\frac{CO_3HNa}{CO_3H_2} \text{ şi } \frac{PO_4HNa_2}{PO_4H_2Na}$$

Tot ele lucrează şi în celule cu deosebire că aici baza este reprezentată de potasiu.

Scanned with OKEN Scanner

Sistemele-tampon proteice sînt reprezentate de :

$\frac{\text{Proteinate de Na}}{\text{Proteinat acid}}$ — sistemul tampon al spațiului extra-celular (apa vasculară) și

$\frac{\text{Proteinat de K}}{\text{Proteinat acid}}$ — sistemul tampon al spațiului celular.

Funcția sistemelor tampon este limitată de cantitatea bazelor prezente. Depășirea acestor limite determină modificări în concentrația ionică a apei din organism.

Chiar și produșii rezultați din acțiunea de tamponare pot strica echilibrul ionic al apei libere, dacă nu sînt eliminați.

Această limitare funcțională a sistemelor-tampon este susținută de o serie de organe și țesuturi, care intervin în procesul de eliminare a acestor compuși. Se fac eliminări prin :

a) plămîn — de acid carbonic ;
b) rinichi — de apă, fosfați, acizi, cloruri, bicarbonați, sulfați ;
c) stomac — de HCl ;
d) intestin — de bicarbonați de Na și fosfați bazici PO_4HNa_2.

Eliminarea produșilor rezultați din acțiunea sistemelor-tampon nu este posibilă fără o mobilizare hidrică, deoarece, atît plămînul, cît și stomacul și intestinul, și mai ales rinichiul, elimină surplusul de acizi sau de baze numai cu ajutorul apei.

Eliminarea CO_2 prin plămîn. Arderile diverselor tipuri de alimente se fac în organism prin eliberare de CO_2 și de H_2O. Aceste arderi sînt scoase în evidență de fenomenele care iau naștere în aparatul respirator. Introducerea a 500 ml de O_2 respirator va fi urmată de eliminarea a 700 ml CO_2. Bioxidul de carbon se transformă în prezența apei în CO_3H_2. Cînd presiunea CO_2 este mai mare, cantitatea de CO_3H_2 este și ea crescută. O presiune scăzută de CO_2 ușurează disocierea acidului carbonic în CO_2 și apă.

La nivelul țesuturilor, tensiunea CO_2-ului este mare, el pătrunde deci în globula roșie, unde, datorită carboanhidrazei, se transformă în CO_3H_2.

Acidul carbonic din globulă desface oxihemoglobinatul de K și eliberează oxigen și HbK. Acidul carbonic se unește cu HbK și formează CO_3HK. În globulă rămîne un acid foarte slab — hemoglobina redusă. Din această reacție, CO_3H^- pierde un H^+. Ionul carbonic trece cu ușurință prin membrana globulară și ajunge în plasmă. În schimb Cl^- din plasmă trece prin

Scanned with OKEN Scanner

peretele globulei spre a înlătura dezechilibrul ionic intraglobular. O dată cu acidificarea mediului intern, pătrunde și apa în globulă.

Reproducem figura 101 după Litarczek, Păun și Rădulescu (10), în care sînt reprezentate schimburile dintre țesuturi, eritrocite și plămîn.

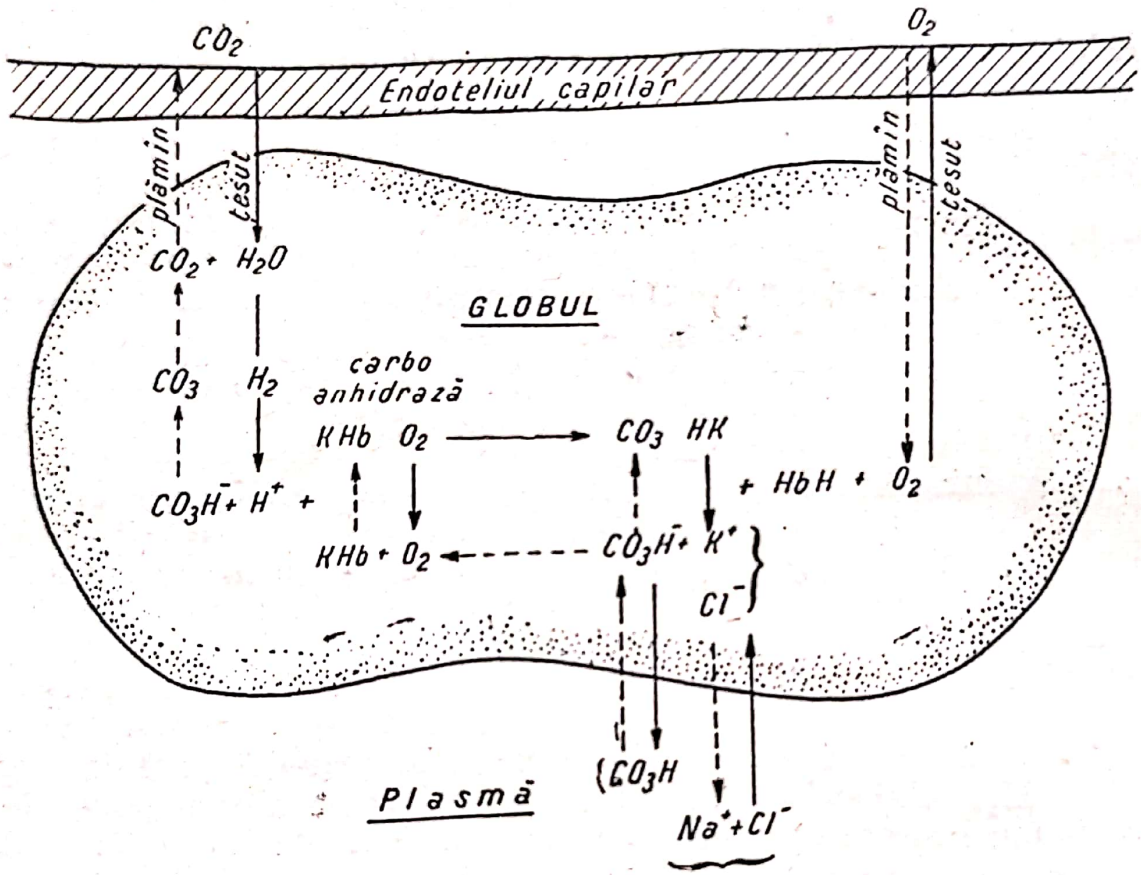


Fig. 101. — Schimburile ionice dintre țesuturi, eritrocite și în plămîn (*după Litarczek, Păun și Rădulescu*).

Arderile tisulare produc modificări ionice: 1) globulare și 2) plasmatice.

1. Modificări globulare: *a*) globula se încarcă cu CO_2; *b*) eliberează O_2, sărăcindu-și conținutul în oxihemoglobină; *c*) permeabilitatea membranei globulare crește; *d*) concentrația globulară de Cl crește; *e*) globula se umflă — turgiditate.

2. Modificări plasmatice: plasma se îmbogățește în bicarbonat de Na.

Atît plasma, cît și eritrocitul îndeplinesc deci, prin încărcarea lor ionică, un rol important în reglarea eliminărilor plusului electrolitic.

Scanned with OKEN Scanner

În plasmă și în eritrocite, care o dată ajunse la nivelul peretelui alveolar se vor afla în fața unor presiuni de O_2 de 100 mm Hg și numai de 40 mm Hg pentru CO_2, se vor petrece schimburi inverse decît în țesuturi :

a) CO_2 va trece din globulă în alveola pulmonară ;

b) O_2 va difuza din alveolă în globulă, unde va fi fixat sub formă de oxihemoglobinat de K ;

c) Cl^- va ieși din globulă ;

d) o dată cu ieșirea Cl^- se va elimina și plusul de apă ;

e) concentrația în bicarbonați a globulei va crește.

În aceste reacții, sistemul-tampon al globulei roșii, format din hemoglobina redusă și oxihemoglobinatul de K joacă un rol esențial după cum reiese de altfel și din figura 101.

Acidul carbonic funcționează în globulă ca un acid puternic, care reacționează cu baza potasică a hemoglobinei și dă bicarbonat de K și hemoglobină redusă. Aceste schimburi provoacă o creștere de CO_3H^- în globulele roșii, alterînd echilibrul bicarbonatului și clorului plasmatic și eritrocitar.

Din această cauză, excesul de CO_3H^- părăsește eritrocitele, iar un echivalent Cl^- pătrunde în globulă, pînă la restabilirea echilibrului.

La nivelul plămînului, CO_3H^- trece din plasmă în celulă, iar Cl^- iese din eritrocit în plasmă.

Prin aceste schimburi din spațiul extracelular și mai ales din cel vascular și prin intervenția plămînului, se asigură un pH sanguin stabil. Eliminarea prin plămîn a CO_2 ușurează funcția de tamponare a hemoglobinei.

Această funcție ar reprezenta 75% din puterea-tampon a sîngelui.

Procesul de eliminare a CO_2 din organism este ușurat de : *a*) sensibilitatea deosebită a centrului respirator la creșterea concentrației CO_2 din sînge și *b*) volatilitatea mare a acestui acid.

Introducerea în sînge a unor acizi tari deplasează cu ușurință acidul slab și volatil, care excită centrul respirator la o activitate mai vie și prin polipneea rezultată se corectează concentrația ionică sanguină.

Administrarea de morfină scade eliminarea de CO_2 prin scăderea ritmului respirator. În acest fel, crește cantitatea de acid carbonic, pH-ul tinde spre acidoză — acidoză respiratoare. Rinichiului îi revine acum rolul de organ compensator, prin micșorarea eliminărilor de sodiu. Cifra de bicarbonați plasmatici crește, în timp ce o parte din cloruri migrează în eritrocit. Prin

Scanned with OKEN Scanner

excesul de bicarbonați și scăderea clorurilor se restabilește raportul dintre bicarbonat Na/acid carbonic [20/1], încît pH-ul sanguin nu se schimbă.

Procesul invers, de pierdere mare de acid carbonic pe cale respiratoare prin hiperpnee voluntară, isterică, encefalitică, determină o alcaloză zisă respiratoare. În acest caz, rinichiul intervine în reechilibrarea acido-bazică, prin eliminarea de bicarbonați și scăderea procesului de amoniogeneză.

Stomacul și intestinul în echilibrul acido-bazic. Acidul carbonic întîlnește în stomac o cantitate anumită de sare și se transformă în HCl care rămîne acolo și CO_3HNa care trece în intestin, unde se resoarbe.

Datorită acestui mecanism, stomacul ia parte activă la tamponarea excesului acidotic al umorilor. Funcția principală de neutralizare a acidului, îi revine clorurii de sodiu din peretele stomacal. Prin deplasarea clorului este pusă în libertate o bază puternică, Na^+, cu o putere corectoare foarte valoroasă.

Am văzut că un mecanism asemănător se întîlnește și în țesuturi ca și în eritrocit. Sarea fixată de proteine este o substanță-tampon extrem de importantă.

Chiar și procesul secretor al tractului gastro-intestinal se însoțește de migrații importante de apă și de electroliți din plasmă. Circulația gastro-intestinală folosește cantități mari de lichid și anume de două ori mai mari decît volumul plasmei circulante.

Secreția stomacală sau intestinală este bogată în apă și electroliți. Din această cauză, deshidratările de proveniență gastro-intestinală sînt asociate cu pierdere de electroliți.

Secreția gastrică din regiunea fundică și a corpului stomacal conține relativ mai mult clor și potasiu decît cea din porțiunea pilorică. În caz de vărsături, clorul și potasiul din ser scad și în schimb crește sodiul, care se combină cu acidul carbonic rezultat din catabolism, încît nivelul de bicarbonat se urcă.

În pierderile mari de lichide intestinale, survine o reținere azotată anhidremică.

Lichidele pierdute prin intestin sînt bogate în baze. Pierderile de sodiu neputînd fi înlocuite, ia naștere o acidoză care mărește permeabilitatea membranelor celulare, încît K iese din celulă și trece în spațiul extracelular, mărind în felul acesta bazele disponibile. Dacă funcția renală este bună, potasiul va fi excretat luînd cu el și o parte din puținul sodiu al spațiului extracelular. Pierderea continuă de potasiu va mai adăuga la

Scanned with OKEN Scanner

semnele de deshidratare, de acidoză și de carență cloruro-sodică și semne de carență potasică.

Vărsăturile gastrice, prin eliminările de cantități mari de clor și HCl, modifică pH-ul sanguin în sensul unei alcaloze. Se produce o modificare a rezervei alcaline din organism, furnizată în mod normal de bicarbonații de sodiu, de calciu și de magneziu, al căror nivel crește în aceste cazuri.

Rezerva alcalină scade în deshidratările extracelulare prin pierdere de apă și de sare, în deshidratările diareelor, în cazul cînd se administrează soluții cloruro-sodice izo- sau hipertonice, precum și în anoxia colapsului chirurgical, în anoxia colapsului din arsuri, a colapsului acidozei diabetice, în anoxia colapsului acidozei hepatice etc.

Cînd la deshidratare se mai adaugă și acidoza, apar semnele de excitație a centrului respirator : tahipnee, polipnee, uneori chiar respirație Küssmaul.

Cortegiul simptomatic al acidozei se aseamănă cu cel al deshidratării.

În caz de diaree sau de vărsături, tractul gastro-intestinal nu-și îndeplinește funcțiile sale de absorbție, în schimb permite secreția unei mari cantități de lichid bogat în electroliți. Mucoasa gastrică continuă să secrete acid clorhidric chiar dacă organismul prezintă o hipocloremie accentuată și mărește, prin aceasta, alcaloza în cazul deshidratărilor prin vărsături gastrice.

În deshidratările acidotice, plămînii caută să elimine acizii volatili din organism. Creșterea acidozei mărește amplitudinea și intensifică frecvența respirației, accentuînd pierderea de apă a bolnavului deshidratat.

În deshidratările cu acidoză din ocluziile intestinale, din parezele intestinale și din diareele duodenale, doi factori agravează deshidratarea : secreția intestinală foarte bogată, asociată cu blocarea resorbției, și hiperventilația pulmonară.

Acești doi factori amplifică pierderile electrolitice, intensifică deshidratarea și modifică sensul reacțiilor umorale din întregul organism ; ei reprezintă elementele agravante ale deshidratării și ale acidozei din toxicoza sugarului.

În evoluția deshidratării se produce la început o modificare de pH sanguin — acidoză — urmată apoi de o hiperpermeabilizare capilară care pînă în cele din urmă accentuează dezechilibrul hidric și electrolitic al organismului. În momentul în care o deshidratare a trecut prin fazele de mai sus (acidoză și hiperpermeabilizare capilară), se modifică și permeabilitatea selectivă a membranei celulare, permițînd sodiului să treacă în celule.

Scanned with OKEN Scanner

Darrow arată că a șasea parte din cantitatea de sodiu interstițial poate trece în celulă. Această migrație a sodiului în spațiul celular este urmată de acidoză și de deshidratare extracelulară.

Din cele expuse pînă acum se constată că în economia apei și a electroliților este suficientă apariția unei deshidratări pentru ca imediat să se nască o serie de tulburări (pulmonare, digestive, tegumentare, vasculare și celulare) care nu numai că nu tind la reechilibrarea hidro-minerală, ci, dimpotrivă, accentuează deshidratarea și alterează echilibrul acido-bazic. Toate manifestările de mai sus — pulmonare, digestive, tegumentare, vasculare și celulare — constituie factori agravanți pentru acidoză, pentru deshidratare și pentru echilibrul electrolitic din organism.

Activitatea acestor organe este deci neeconomică, întrucît ele nu-și adaptează ritmul de lucru la condițiile foarte grele în care se află organismul deshidratat.

Acidoza micșorează hidrofilia proteinelor tisulare, încît diureza crește și deshidratarea se accentuează. În mod normal, proteinele tisulare, găsindu-se în mediu alcalin (7,2—7,4), acționează ca acizi și dau compuși cu Na și K. În caz de acidoză, pH-ul umoral scade pînă aproape de punctul izoelectric al proteinelor, cînd ele ionizează și ca baze și ca acid, neutralizîndu-se reciproc. Se eliberează astfel Na și K care vor fi fixați cu ușurință de acizii aflați în organism. Pierderea ionilor Na^+ sau K^+ este urmată de :

a) pierderea hidrofiliei proteinelor și, deci, scăderea imbibiției tisulare,

b) pierderea valorilor osmotice.

Modificările proteinelor plasmatice sau tisulare reprezintă un alt factor agravant al acidozei de deshidratare.

Aici intervine însă acțiunea corectoare a rinichiului, care își adaptează funcția de concentrare sau de eliminare, după cum o cer nevoile momentului și caută să îndepărteze toți factorii agravanți ai deshidratării și ai acidozei.

Un semn căruia în general i se acordă o valoare deosebită este rezerva alcalină. Totuși, determinările rezervei alcaline au o importanță mică pentru cercetarea tulburărilor acido-bazice. Determinarea pH-ului sanguin în aceste cazuri este mai valoroasă.

Tulburările funcției renale în deshidratări. În deshidratările extracelulare apărute la persoane cu rinichi sănătoși apar o serie de manifestări considerate de obicei ca fiind de origine renală.

Scanned with OKEN Scanner

Unul din aceste semne este *azotemia*. Azotemia din deshidratările extracelulare se însoțește de o scădere simțitoare a cantității de urină, deoarece rinichiul încearcă să economisească apa extracelulară. În acest stadiu, eliminările de sodiu sînt complet suprimate, ca o manifestare a efortului depus de rinichi pentru menținerea echilibrului osmotic al plasmei. Volumul urinar redus se datorește unei presiuni de filtrare mici, efect al colapsului vascular, și nu reprezintă decît o adaptare funcțională renală la noile condiții create de tendința la colaps din exsicoza extracelulară. Urina redusă cantitativ este foarte bogată în uree.

Semnele caracteristice ale azotemiei anhidremice din cursul deshidratărilor sînt îngroșarea sanguină și persistența unei urini concentrate în uree.

În cazul cînd deshidratarea se accentuează (colaps), presiunea de filtrare glomerulară poate ajunge egală cu cea a proteinelor plasmatice și, filtrarea glomerulară nemaifăcîndu-se, se instalează anuria.

În deshidratările în care apa continuă să se piardă pe căi extrarenale, deshidratarea se intensifică treptat și, mai ales în cazul cînd se pierde numai apă, cantitatea de electroliți — clor și sodiu — din ser crește. În același timp, cantitatea lor din urină scade continuu, deoarece rinichiul caută să economisească apa care i-ar fi necesară la eliminarea unui exces electrolitic. Electroliții, rămînînd în exces în spațiul extracelular, deplasează apa din celule în cantitatea necesară satisfacerii unei eliminări renale minime. Prin acest volum urinar așa de redus se elimină o parte din produșii de deșeu ai metabolismului proteic.

Oliguria nu va accentua azotemia decît dacă deshidratarea este avansată și dacă există o hipotensiune pronunțată.

Rinichiul economisește în mod electiv sodiul organismului, suprimînd complet eliminarea lui pe cale urinară, dacă ingestia de sodiu este oprită. În deshidratările produse prin pareze și ocluzii intestinale sau prin diaree, sodiul nu se mai elimină prin urină. Acțiunea rinichiului este însă cu totul diferită față de clorura de sodiu, deoarece excesul de clorură de sodiu din umori este corectat prompt prin eliminarea sa urinară. Clorura de potasiu este eliminată mai repede decît clorura de sodiu; se explică astfel de ce în deshidratările însoțite de acidoză și de transferuri ionice din spațiul celular în cel extracelular eliminările de potasiu pot fi atît de mari încît apar semne de hipopotasemie.

Scanned with OKEN Scanner

Consecințe celulare ale deshidratărilor. Apa extracelulară nu poate varia volumetric fără variații concomitente ale apei celulare. Membrana celulară poate fi, în anumite condiții, permeabilă pentru ioni de K^+ sau de Na^+. Între sodiu și potasiu există un fel de balanță de compensare care asigură schimburile dintre interstiții și celule.

Exsicoza extracelulară din diaree, pierderea sodiului prin urină sau prin transpirații sau pierderile lichidiene din boala operatoare se însoțesc de o creștere a potasiului în plasmă.

Pierderile potasice sînt compensate prin pătrunderea sodiului și odată cu el și a unei cantități de apă în celulă.

La exsicoza produsă prin eliminări crescute de apă și NaCl, se adaugă trecerea în celule, în scop de conservare a apei celulare, a unei cantități de Na și de apă care nu este însă decît o apă inutilizabilă pentru sectorul interstițial.

Modificările în echilibrul hidric al organismului pot produce alterări ale funcției celulare, prin faptul că deshidratările cu acidoză blochează fermenții celulari, iar invadarea spațiului celular cu apă îngreunează schimburile, provocînd o anoxie celulară.

BIBLIOGRAFIE LA CAPITOLELE XXII ȘI XXIII

1. **Burghele Th., Blaja C., Momiceanu D., Ciofu S., Proca E., Albescu I., Solomon M., Rădulescu F.** — *Viața medicală*, 1955, nr. 10, p. 890.
2. **Chaptal J., Jean R., Campo Cl. et Alram D.** — *Sem. hôp. Paris*, 1955, nr. 42—43, p. 1 150.
3. **Chaptal J., Jean R., Campo Cl. et Alram D.** — *Sem. hôp. Paris*, 1955, nr. 42—43, p. 1 158.
4. **Chaptal J., Jean R., Campo Cl., Olivier J.** — *Sem. hôp. Paris*, 1955, nr. 42—43, p. 1 150.
5. **Debré R., Royer P., Lestradet H., Nahum M. et Megevant A.** — *Sem. hôp. Paris*, 1953, nr. 38, p. 863.
6. **Gamble J.** — Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid. Harward University Press, Cambridge, Mass, 1947.
7. **Hamburger J., Mathé G.** — Physiologie normale et pathologique du métabolisme de l'eau. Ed. Flammarion, Paris, 1952.
8. **Hamburger J., Mathé G., Crasnier S., Counot L., Duhamel S.** — *Sem. hôp. Paris*, 1950, nr. 75, p. 3 929—36.
9. **Klaus F.** — Z. ges. Inn. Med. 1957, 15, 691.
10. **Litarczek Gh., Păun R., Rădulescu I.** — Elemente de fiziopatologie generală a nutriției, Edit. Jean Leon, București, 1948.
11. **Mach S. R.** — Les troubles du métabolisme du sel et de l'eau. Ed. Masson, Paris, 1946.
12. Manual de medicină infantilă Inst. O.M.C., Edit. de Stat, București, 1952.
13. **Mihai C., Constantinescu-Wappler.** — *Med. int.* 1956, nr. 5, p. 808—826.
14. **Moyer A. C.** — Fluid balance. The Year book publishers, Chicago, 1952.
15. **Rufanov I., Stepanian E.** — Klinicesk. mediținа, 1944, 3, 22.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al XXIV-lea

TRATAMENTUL DESHIDRATĂRILOR

Deshidratările extracelulare, indiferent de mecanismul lor de producere, necesită un tratament viguros.

Înainte de a expune principiile de tratament al deshidratărilor prezentăm cîteva soluții întrebuințate în terapia parenterală (8) (tabelul XXII).

În tratamentul deshidratărilor trebuie să ținem seama în general de trei criterii : 1) de modificările osmotice ale plasmei, 2) de lipsa volumetrică lichidiană și 3) de modificările de pH și de compoziție ionică.

1. Dacă există modificări osmotice, tratamentul va fi diferit în hipertonii față de cel din hipotonii. Astfel, în cazul unei hipertonii osmotice, care de obicei se însoțește și de un volum lichidian scăzut, se recomandă administrarea de apă *per os* sau pe cale rectală. În cazul hipertoniilor osmotice însoțite de un exces lichidian, administrarea de apă poate fi recomandată, cu condiția să se evite apariția unei insuficiențe cardiace. De aceea, în ultimul timp, în acest tip de tulburare hidrică se recomandă instilațiile intraperitoneale de soluție glucozată 5% (5 litri) urmată de scoaterea lichidului după aproape 1/2 oră. În felul acesta, sînt eliminate, atît surplusul de sare al organismului, cît și cel de apă. În hipertoniile osmotice asociate cu lipsă de lichid, se vor folosi soluțiile hipertonice pe cale intravenoasă și ingestia de apă. Hipertoniile osmotice cu exces lichidian se tratează prin spălătură peritoneală, în vreme ce hipertoniile osmotice cu volum de lichid normal se vor echilibra prin administrare de soluții hipertonice, dar cu interzicerea ingestiei de apă.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXII

Electroliți în mEq/l

	Na	K	Ca	Cl	Tampon	Calorii
Glucoză 5%						200
Glucoză 10%						400
NaCl 0,85%	146			146		
NaCl 0,9%	155			155		
Lactat de sodiu 1/6 molar	166				180	48
Soluție Ringer în 1 000 ml apă (pentru om) NaCl 8,5 g KCl 0,3 g CaCl 0,3 g	147	4	4,5	155,5		
Soluție Darrow în 710 ml apă NaCl 3 g KCl 2 g Lactat de sodiu (molar 400 ml)	122	35		104	30	36
Soluție 1—2—3 (Harrison) 1 parte lactat de sodiu 1/6 molar 2 părți NaCl 0,85 3 „ glucoză 5%	76			49	30	100
Soluția Leof NaCl 0,9% 650 ml Apă 250 ml	159			105	30	
Soluție Spargue NaCl 0,9% 650 ml CO_3HNa 0,75% 50 ml Apă 300 ml	142			97,5	44,6	

2. Scăderile de volum lichidian sînt înlăturate prin administrare de soluții izotonice. Și în acest caz, se vor alege soluții izotonice diferite. Dacă ionograma arată o concentrație scăzută de cloruri și bogată în cationi (bicarbonați), se vor folosi soluțiile cloruro-sodice izotonice, care cuprind o cantitate mare de anioni. Dacă concentrația de anioni este normală se va folosi soluția Harrison, adică o soluție Ringer lactată.

Cînd ionii sînt în exces, concomitent cu o scădere a bicarbonaților (acidoză) se va administra soluția de lactat de sodiu M/6. Dacă la deficitul hidric și la dezechilibrul ionic se adaugă o lipsă proteică, reechilibrarea hidrică nu va putea fi obținută pînă nu va fi corectată cifra proteinemiei.

Scanned with OKEN Scanner

În oricare din aceste cazuri trebuie să cunoaştem cantitatea de lichide necesară reechilibrării hidrice. În principiu se va administra apă pînă ce volumul lichidian normal al organismului va fi restabilit.

3. Terapeutica în alterările ionice. O lipsă de potasiu se va corecta prin administrarea de clorură de potasiu 0,2—0,4 g în glucoză 5%. Dacă, în timpul injecţiei intravenoase de clorură de K apare o durere pe traiectul venei, înseamnă că soluţia întrebuinţată este prea concentrată pentru bolnavul respectiv sau că trebuie introdusă într-un ritm mai lent. Sărurile de potasiu vor fi administrate cu o deosebită atenţie bolnavilor anurici sau oligurici şi în soluţii a căror concentraţie trebuie să fie foarte slabă. În aceste cazuri se poate produce cu uşurinţă o hiperpotasemie uneori fatală. În ciroze se folosesc soluţiile bicarbonatate, lactatul de sodiu, pînă dispar semnele de acidoză. Numai în acidozele uşoare pot fi întrebuinţate soluţiile Ringer sau Hartman. În acidozele diabetice se va administra soluţie glucozată 5% concomitent cu insulina. În acidozele cu exces de corpi cetonici, care se întîlnesc în stările de denutriţie, sînt indicate de asemenea administrările de glucoză. Soluţiile bicarbonatate sau lactatul de sodiu din soluţie N/6 vor fi folosite sub supravegherea continuă clinică a ritmului respirator şi a dispneei acidotice. În general, pentru un adult cu respiraţie acidotică, tratamentul se va face cu 1—2 litri din soluţia de lactat sau din soluţia de bicarbonat de sodiu 1,3%.

În alcaloze se recomandă o soluţie de acid clorhidric 0,01 n cu 0,6% clorură de sodiu. Pot fi folosite şi soluţiile de clorură de amoniu, însă este de preferat soluţia de acid clorhidric. Se administrează la început 100 ml de acid clorhidric n/100 şi se va repeta doza dacă semnele de alcaloză nu dispar.

În ceea ce priveşte cantitatea de lichid care se administrează în fiecare deshidratare, aceasta va fi adaptată după caz pînă la restabilirea cifrelor normale ale apei libere din organism.

Dacă se corectează o plasmă hipertonică, cantitatea de lichid hipoton va fi oprită în momentul în care sîngele a devenit izoton sau cînd apare o tendinţă la hipotonie. În cazul deshidratărilor extracelulare prin pierdere de sare (vărsături, diaree) se recomandă soluţiile de sare 0,6%. Cantitatea de soluţie cloruro-sodică 0,6% va fi folosită diferit în funcţie de gradul de deshidratare prezentat de bolnav (20). Astfel, pentru reechilibrarea unei persoane cu o deshidratare uşoară de apă şi sare, cantitatea de soluţie va fi calculată la 2—4% din greutatea

Scanned with OKEN Scanner

organismului, încît unui individ de 70 kg i se vor administra 1 400—2 800 ml de soluție clorurată 0,6%.

În deshidratările mijlocii se mărește doza la 4—5% din greutate, iar în deshidratările grave, la 6% din greutatea corpului. Dacă în timpul administrării de soluție cloruro-sodică 0,6% pierderile lichidiene continuă, acestea se vor adăuga la cantitatea de lichid inițial calculată.

În cazurile în care trebuie corectată o deshidratare hipertonică se vor folosi soluții de sare 0,3% în glucoză 5%.

În deshidratările ușoare se administrează o soluție hipertonică, în cantitate de aproximativ 4% din greutatea corpului, în deshidratările mijlocii, în cantitate de 6% din greutatea corpului, iar în cele grave, în cantitate de 10% din greutatea corpului.

Ritmul introducerii soluțiilor de înlocuire depinde de trei factori : a) de gradul deshidratării ; b) de starea inimii și c) de starea plămînului bolnavului respectiv. În deshidratările grave, lichidul se administrează cu un ritm de 2000 ml/oră, iar o dată cu tendința de revenire la normal, ritmul va fi de 250—400 ml/oră. În genere, ritmul de 250—400 ml/oră este cel mai util, atît în majoritatea deshidratărilor, cît și în cazul întrebuințării soluțiilor izotonice sau hipotonice.

Pentru soluțiile hipertonice se recomandă un ritm foarte încet, între 150 și 200 ml/oră.

Ritmul administrării lichidelor de substituție este condiționat și de valorile presiunii venoase (8, 10) ; el va fi încetinit în cazul creșterii presiunii venoase pentru a se evita un accident cardiopulmonar. De aceea, în anumite deshidratări, la bolnavii emfizematoși, carențați sau la cei în vîrstă, va trebui să ținem seamă și de calea de administrare a unei soluții izo- sau hipotonice. Se preferă căile care nu produc revărsări lichidiene mari în circulație, cum sînt cea orală, rectală, subcutană sau intramusculară. Numai în cazul unor tulburări circulatoare mari periferice, care necesită o înlocuire lichidiană urgentă, va fi folosită calea intravenoasă pentru înlăturarea accidentului grav inițial, însă corectarea plasmatică și volumetrică va fi făcută lent, folosind celelalte căi de resorbție lichidiană. Calea orală este interzisă în vărsături, în diareele infantile, în holeră. Concentrația lichidului administrat este și ea diferit suportată de bolnavi. Există indivizi la care soluția cloruro-sodică 0,9% provoacă crampe abdominale, diaree, uneori chiar vărsături. De aceea, se preferă soluția de sare 0,8% mai ales dacă este corectată cu o cantitate mică de bicarbonat de sodiu.

Scanned with OKEN Scanner

Moyer recomandă amestecul de 3—4 g NaCl şi 1,5—3 g bicarbonat de sodiu pentru fiecare litru de apă folosit, amestec care poate fi întrebuinţat în special în deshidratările din arsuri, din sindromul de zdrobire, ca şi în diferitele perturbări în repartiţia hidrică. Calea rectală nu poate fi folosită totdeauna şi, atunci cînd se întrebuinţează, presiunea lichidului administrat nu trebuie să depăşească 4 cm H_2O (8).

TRATAMENTUL DIFERITELOR DESHIDRATĂRI

Tratamentul toxicozei şi al exsicozei sugarului. Nu vom insista asupra tratamentului etiologic, antitoxic, ci vom prezenta cîteva elemente de orientare în rehidratarea sugarului. Rehidratarea urmăreşte în primul rînd reechilibrarea osmotică a plasmei şi reechilibrarea pH-ului umoral. Subliniem de la început că în terapeutica de înlocuire a lichidelor se va folosi cu precădere, de cîte ori va fi posibil, calea digestivă.

Tratamentul cu lichide parenteral va fi condus în funcţie de cantitatea de lichide ingerate.

În terapeutica hidrică se va ţine seamă îndeosebi de datele anamnestice, care indică pe ce cale s-a produs deshidratarea.

Se va ţine seamă de gradul scăderii în greutate, de prezenţa vărsăturilor sau a diareelor, de aspectul tegumentelor, de diureză şi de felul şi frecvenţa respiraţiei.

Am văzut că deshidratările pot fi de două feluri: prin pierdere de apă şi prin pierdere de apă şi de sare. Electroliţii însă se pierd, în orice tip de deshidratare. De aceea, chiar în deshidratările produse numai prin pierderea de apă, se vor folosi totuşi în tratament şi soluţii cloruro-sodice hipotonice.

În al doilea tip de deshidratare — extracelulară — se vor administra soluţii cloruro-sodice bicarbonatate. Deshidratarea extracelulară prin lipsă de apă şi de sare tratată cu soluţii cloruro-sodice şi bicarbonatate ar putea să producă la un moment dat un exces electrolitic în spaţiul extracelular. Pentru a se evita această eventualitate soluţia cloruro-sodică izotonică va fi asociată cu soluţie glucozată $50^0/_{00}$. Proporţia dintre soluţia cloruro-sodică şi cea glucozată va fi de 1/3, adică o parte soluţie cloruro-sodică izotonică şi trei părţi soluţie glucozată.

În cursul deshidratărilor prin vărsături, în care predomină o reacţie alcalozică a umorilor, simpla administrare de soluţie cloruro-sodică izotonică va corecta plusul alcalozic prin reacţia

sa acidă dată de raportul Na/Cl = 1,1, în vreme ce raportul dintre Na şi Cl din spaţiul extracelular este de 1,3.

Soluţiile cloruro-sodice vor fi administrate cu precădere copiilor mai mari, întrucît funcţia de concentrare renală a acestora este mai bună. Se vor folosi soluţiile cloruro-sodice îndeosebi în cazul pierderilor mari de electroliţi.

În deshidratările asociate cu acidoză (a cărei manifestare clinică este respiraţia adîncă) vom corecta deshidratarea şi acidoza prin administrarea soluţiilor bicarbonatate 5%.

Pentru a avea o orientare mai bună în terapia deshidratărilor, expunem principiile şi tehnica reechilibrării hidroelectrolitice a sugarului.

Sugarul adus în serviciu cu o toxicoză constituie un caz de o extremă urgenţă faţă de care medicul trebuie să ia o serie de măsuri pentru a căuta :

1. să înlăture dezechilibrul hidro-mineral,
2. să refacă pH-ul sanguin,
3. să reechilibreze tulburările metabolismului general şi mai ales să suprime excesul catabolic proteic (tisular) şi lipidic,
4. să rupă cercul vicios instalat între factorul cauzal şi dezechilibrul hidro-mineral, prin tratament etiologic,
5. să stimuleze starea generală.

Pentru a putea conduce în mod corect terapeutica hidrică sînt absolut necesare măsurarea presiunii osmotice a sîngelui prin crioscopie sau rezistivitate, cercetarea rezervei alcaline, a natremiei, a kaliemiei, a acetonemiei şi a cloremiei la care se pot asocia determinarea hematocritului şi numărătoarea eritrocitelor ca şi dozarea proteinemiei şi a azotemiei.

Tratamentul toxicozei cuprinde după Chaptal (4, 5) două etape : una de atac şi a doua de susţinere.

Tratamentul de atac. Tratamentul de atac trebuie să înlăture tulburarea hidroelectrolitică şi să echilibreze metabolismul energetic general.

Reechilibrarea hidrică şi a pH-ului umoral se va face într-un ritm foarte rapid în primele ore de la intrarea în spital.

Cantitatea de apă ce se va administra va fi egală cu cea pierdută. La aceasta se va ţine seamă de cantitatea de apă necesară unei ingestii cotidiene, iar dacă persistă vărsăturile şi diareea, se va căuta să se înlocuiască şi aceste pierderi hidrice.

Toate cantităţile de lichid necesare reechilibrării economiei hidrice pot fi evaluate cu aproximaţie cu ajutorul datelor anamnestice, stabilindu-se momentul apariţiei tulburărilor di-

Scanned with OKEN Scanner

gestive, intensitatea și frecvența lor. În general, pentru re-echilibrarea economiei hidrice se socotește că într-o deshidratare de intensitate mijlocie se pierde o cantitate de apă evaluată la aproximativ 1/10 din greutatea sugarului. Aceste date constituie primele criterii cantitative de terapeutică hidrică. La această evaluare aproximativă a pierderii hidrice trebuie să adăugăm nevoile zilnice de apă ale sugarului: pentru copilul sub un an, o cantitate de apă egală cu 1/10 din greutatea corporală, la care se adaugă 200 g; pentru copilul între unu și doi ani, nevoia este aceeași dar se adaugă în loc de 200 g numai 100 g apă. Cu cantitățile astfel calculate acoperim pierderile și nevoia hidrică cotidiană a sugarului. Dacă pe cale digestivă continuă să se piardă lichide — prin vărsături sau diaree — vom căuta să evaluăm, pe cît este posibil, aceste pierderi. Dacă apa pierdută este în cantitate mare, chiar și administrarea apei terapeutice trebuie reglată după un anumit criteriu. Se recomandă să se perfuzeze în primele 6 ore numai jumătate din cantitatea pierdută, plus jumătate din nevoile obișnuite hidrice.

Reproducem după Chaptal tabelul XXIII, pe care îl găsim foarte util pentru orientarea terapeuticei hidrice.

Tabelul XXIII

Rația de administrat în prima zi a tratamentului toxicozei

Vîrsta	Greutatea	Cantitatea de apă pierdută		Rația hidrică pe zi		Cantitatea de administrat în primele 24 de ore	Cantitatea de administrat în primele 6 ore		
		teoretic	practic	teoretic	practic		doze	ml/minut	picături pe minut
6luni	6 kg	1/10 din greutate	600 ml	1/10 din greutate plus 200 ml	800 ml	1,400 l	700 ml	1,8 ml	36
1 an	8 kg	Idem	800 ml	Idem	1 000 ml	1,800 l	900 ml	2,5 ml	52
2 ani	11 kg	,,	1 100 ml	1/10 din greut. plus 100 ml	1200 ml	2,300 l	1 150 ml	3,2 ml	64

Pe lîngă echilibrarea hidrică trebuie să corectăm și reacția pH-ului umoral. Pentru a scoate bolnavul din starea de acidoză care se instalează rapid în exsicoza din toxicoze se recomandă soluții bicarbonatate în concentrație de 14 g‰. Administrarea soluțiilor bicarbonatate se va face sub controlul rezervei alcaline și al pH-ului sanguin. Aceste controale

Scanned with OKEN Scanner

umorale sînt necesare înainte şi după administrarea a jumătate din cantitatea de bicarbonat indicată. Dacă rezerva alcalină ajunge la 40 de volume, se întrerupe tratamentul. Cantitatea de bicarbonat administrată va fi calculată la greutatea corporală a sugarului, ţinîndu-se seama că 26 mg de bicarbonat măresc rezerva alcalină cu un volum pe kilocorp iar 58 mg o măresc cu un mEq/kilocorp. Aceste calcule au fost stabilite după indicaţiile lui Van Slyke după care bicarbonatul se distribuie într-un teritoriu reprezentînd 0,7% din greutatea corpului.

Se recomandă o soluţie de 14‰ din care se va perfuza în primele 6 ore jumătate din cantitatea calculată; restul se administrează în cele 18 ore următoare. Controlul rezervei alcaline şi al pH-ului va fi făcut după primele 6 ore de administrare a soluţiei bicarbonatate. Tratamentul acesta este contraindicat în caz de toxicoză cu alcaloză sau cu rezervă alcalină normală. Chaptal recomandă următoarea schemă de tratament pentru primele 24 de ore ale toxicozei (tabelul XXIV).

Tabelul XXIV

Cantitatea de bicarbonat de sodiu de administrat în cursul primei zile a tratamentului sindromului toxic

Vîrsta	Greutatea	Rezerva alcalină (R.A.) iniţială	Deficit de corijat. 40 vol − R.A. iniţială	Cantitatea de bicarbonat necesară: 26 mg × P × (40 − R.A. iniţială)	Cantitatea de soluţie bicarbonatat 14‰	
					pt. 24h	Primele 6 ore
6 luni	6 kg	15 vol.	40 − 15 = 25	26× 6×25=3,9 g	280 ml	140 ml
1 an	8 kg	15 „	40 − 15 = 25	26× 8×25=5,2 g	370 ml	185 ml
2 ani	11 kg	15 „	40 − 15 = 25	26×11×25=7,1 g	510 ml	255 ml

După ce pH-ul sanguin a revenit la normal, se începe terapeutica de echilibrare hidrică. Dacă deshidratarea se însoţeşte de o hipertonie osmotică plasmatică, cum se întîmplă de cele mai multe ori, pe lîngă soluţiile izotonice se va administra şi apă distilată. Cantitatea de apă distilată indicată depinde de gradul de hipertonie osmotică. Din următoarea formulă reiese cantitatea de apă ce trebuie adăugată soluţiilor izotonice:

$$L = \frac{1\,000 \times (\text{presiunea osmotică iniţială} - 310)}{310} \times \frac{\text{Greutatea}}{4}$$

Pentru satisfacerea nevoilor energetice ale sugarului se va administra glucoză. Dar cum cea mai frecventă deshi-

Scanned with OKEN Scanner

dratare este cea de tip extracelular, asociată cu hipertonie osmotică plasmatică, prin adăugarea glucozei la lichidele de perfuzie, presiunea osmotică a sîngelui poate să crească. De aceea, în primele 6 ore se renunță la glucoza introdusă pe cale intravenoasă sau vor fi folosite numai cantități foarte mici.

Se va încerca echilibrarea treptată a metabolismului prin administrare pe cale bucală — la sfîrșitul primei zile — de glucoză adăugată la supa de morcovi. Evoluția bolii poate fi în parte prevăzută, după modificările generale și ale constantelor biologice controlate după primele 6 ore. Adesea se asistă la revenirea la constante normale în scurt timp. În caz contrar, se continuă tratamentul de echilibrare.

Tratamentul de susținere. Dacă bolnavul a fost adus pentru tratament tîrziu după începutul bolii și dacă starea lui generală este mult alterată, va trebui ca pe lîngă tratamentul de echilibrare hidro-electrolitică să adăugăm tonice sau substanțe stimulatoare ale stării generale. Sînt indicate tonicele vasculare periferice, cortironul, chiar cortizonul, dezoxicorticosteronul. În cazurile grave, cu stare generală profund alterată, cînd sugarul este foarte agitat, se recomandă hibernația artificială sau protecția celulei nervoase cu clorpromazină, căreia i se poate adăuga fenerganul. Clorpromazina (largactilul) se administrează pe cale intramusculară, cîte 1 mg/kilocorp, repetat din 6 în 6 ore. Hibernația artificială, diminuînd consumul de oxigen al celulelor în genere și al celulelor nervoase în special, exercită un rol protector asupra celulei nervoase extrem de sensibilă la lipsa de oxigen.

Tratamentul etiologic. Cum toxicoza apare în urma gastro-enteritelor infecțioase se va ține seamă în tratament de acest fapt și se vor asocia antibioticele la terapeutica de echilibrare a economiei hidro-minerale. Antibiograma făcută în coprocultură va ajuta să se evite greșeli terapeutice care pot fi fatale, deoarece gastro-enterita — dacă nu este amendată — va continua să epuizeze capitalul hidro-electrolitic al sugarului. Antibioticele vor fi administrate în perfuzii; dacă sindromul umoral a dispărut, dar se menține o stare generală proastă cu un grad de anemie, tratamentul va putea fi completat cu o transfuzie de 30 ml sînge necesar stimulării organismului.

Tratamentul de echilibrare a economiei hidrice încetează numai în momentul în care toate constantele umorale au revenit la normal. Clinicianul trebuie să cunoască nu numai cantitatea de lichide corectoare necesară, dar și ritmul lor de

Scanned with OKEN Scanner

administrare. O perfuzie rapidă, bogată în săruri poate provoca un accident acut — edem pulmonar — mai ales dacă miocardul este deficient (așa cum se întîmplă în toxicoze) și nu este bine susținut cu tonicardiace. În cursul tratamentului pot apărea convulsii date de boala însăși — cînd nu s-a făcut nici un tratament — de edemul cerebral provocat de hipotonia plasmatică sau de o alcaloză. Alteori pot apărea crize de tetanie, în care caz se va bănui o alcaloză și o hipocalcemie. Adesea, după primele 24 de ore de tratament, cînd o parte din semnele clinice au dispărut și cînd starea sugarului se poate agrava prin lipsă de potasiu (vezi capitolul XI), va trebui făcută corectarea acesteia cu o grijă deosebită pentru a nu se trece în sindromul de hiperkaliemie.

În caz de pierderi mari de potasiu se recomandă întrebuințarea soluției Darrow-Buttler care conține: NaCl 0,6g, KCl 0,9g, PO_4HK_2 0,3g, lactat de sodiu 2,2g, apă 50 ml și soluție glucozată 5%, 1 000 ml.

Atît în exsicoze, cît și în deshidratările din boala postoperatoare, lipsa potasiului se instalează tîrziu. Soluțiile bogate în potasiu se vor folosi abia după înlăturarea colapsului și după reluarea funcției renale. Tratamentul de înlocuire și de corectare a lipsei de potasiu este deci un tratament mai tardiv.

TRATAMENTUL DESHIDRATĂRILOR DIN ACIDOZĂ ȘI COMA DIABETICĂ

Diabetul cu denutriție, care evoluează spre acidoză și comă, se caracterizează, din punct de vedere metabolic, prin pierderi azotate mari.

În diabet, surplusul glicemic va fi cauza glicozuriei și a poliuriei, căci eliminarea glucozei se însoțește de pierderi mari de apă. Deshidratarea la care ajunge bolnavul este de tip celular, traducîndu-se clinic prin sete mare (polidipsie).

Glicozuria și poliuria, pe de o parte, iar de pe alta creșterea corpilor cetonici în sînge, pentru a căror tamponare și eliminare organismul mobilizează și pierde din rezervele sale alcaline, determină apariția a trei mari semne: acidoza, diabetul cloruro-sodic și deshidratarea.

Tulburarea metabolismului glucidic, însoțită de procesele care îi sînt caracteristice, cetoza și acidoza, va mobiliza sodiul necesar reechilibrării mediului intern.

Scanned with OKEN Scanner

Eliminarea continuă de clorură de sodiu, consecință a acidozei, provoacă o deshidratare extracelulară a organismului. Din cauza acestei deshidratări extracelulare, apar, hipotensiunea arterială, tahicardia, scăderea presiunii venoase, hipercoagulabilitatea sîngelui, scăderea indicelui oscilometric, cu alte cuvinte apare tabloul clinic al colapsului care însoțește carențele de apă și de sare.

Înaintea colapsului apar însă simptomele determinate de reducerea volumului sanguin, adevărate semne de alarmă: paliditatea feței, uscarea buzelor, degete efilate, nas subțiat, escavarea orbitelor, hipertonia globilor oculari.

Într-un stadiu mai avansat, găsim și semne de participare renală, care sînt consecința scăderii natremiei. La început apare oligurie, iar mai tîrziu chiar și anurie, cilindrurie granuloasă, azotemie prin anhidremie (clasica „azotemie cloropenică") și reducerea amoniuriei. Diminuarea amoniuriei indică lezarea nefronului inferior și contribuie la accentuarea sindromului acidotic.

Pe lîngă pierderea de NaCl prin urină, o cantitate importantă de sare este fixată de țesuturi pentru a neutraliza produșii toxici de dezasimilare. Se produce o cloropenie accentuată, urmată la rîndul ei de disfagie, de spasme esofagiene și pilorice și chiar de vărsături.

Vărsăturile măresc și mai mult deshidratarea și azotemia și grăbesc coma.

Cînd se accentuează setea unui bolnav sau cînd anorexia și astenia iau locul polifagiei și cînd apare tahicardia cu hipotensiune, este de prevăzut apariția comei hiperglicemice.

Posibilitățile de a se pierde clorura de sodiu în coma diabetică sînt multiple.

Acidoza produsă de tulburarea metabolică blochează o parte din baza fixă a organismului.

Glicozuria și poliuria provoacă un grad de declorurare. Eliminarea compușilor acizi se face sub formă de compuși sodici.

La pierderea de sare contribuie și administrarea de insulină și diminuarea aportului de sare.

Bolnavul deshidratat — în colaps — atrage atenția prin tegumentele uscate și globii oculari hipotonici.

În acest stadiu, prima preocupare de tratament este reechilibrarea balanței hidro-minerale a organismului.

După reechilibrarea economiei hidrice se va face un tratament cu insulină, pentru a corecta tulburările metabolismului

Scanned with OKEN Scanner

glucido-lipidic. Tratamentul cu insulină trebuie indicat înainte de coma acidotică tocmai pentru împiedicarea acidozei (3).

În acidoza diabetică, însoțită de demineralizare, tratamentul anhidremiei nu se va face cu apă sau cu soluții glucozate. Singura posibilitate de reechilibrare a economiei hidrominerale este administrarea pe cale intravenoasă de soluții izotonice de NaCl sau de CO_3HNa în cantitate de 1 000—1 500 ml.

Se recomandă administrarea de soluție bicarbonatată sau de soluție cloruro-sodică izotonică încă din primele momente ale internării și repetarea de mai multe ori în 24 de ore, pînă la cantitatea de 4—5 litri de soluție cloruro-sodică izotonică. Cazurile grave, care se află în colaps, vor fi supuse unei perfuzii continue de soluții izotonice bicarbonatate și clorurate.

Administrarea de soluții izotonice va înceta cînd bolnavii vor putea să ingereze apă sărată. În tratamentul comei diabetice, acidoza și tulburarea metabolică pot rămîne pe plan secundar, în vreme ce pierderea de sare trebuie să fie rapid echilibrată.

Pentru înțelegerea mai exactă a acestor date, reproducem după Mach, schema fazelor succesive prin care trece un diabetic cu evoluție pînă la comă, din punct de vedere hidric și electrolitic.

Se observă cum în momentul pierderii de electroliți se produce o trecere de lichid din spațiul lacunar în celule. Bolnavul, care nu pierde în greutate, dar care prezintă o hiponatremie cu hipocloremie, prezintă și o deshidratare extracelulară cu hidratare celulară — o „dishidrie" cum o numește P. Mach. Acest aspect este redat în schema A. Ulterior, cînd pierderea interesează, atît apa, cît și electroliții, cînd bolnavul scade în greutate, iar Na și Cl se află în concentrația normală în sînge, aspectul grafic este cel din schema B.

Atît tulburările hidrice, cît și cele minerale denotă că diabeticii în comă au în primul rînd nevoie de apă sărată. Abia mai tîrziu se va trece la corectarea tulburării metabolice.

DESHIDRATĂRILE DIN OCLUZIA INTESTINALĂ

Ocluzia intestinală constituie o urgență chirurgicală. Datele statistice prezentate de chirurgi cu experiență confirmă că mortalitatea postoperatoare în ocluzia intestinală este foarte mare. Chirurgii au fost adesea intrigați de faptul că aceeași mortalitate mare s-a înregistrat în cazuri în care ocluzia era

Scanned with OKEN Scanner

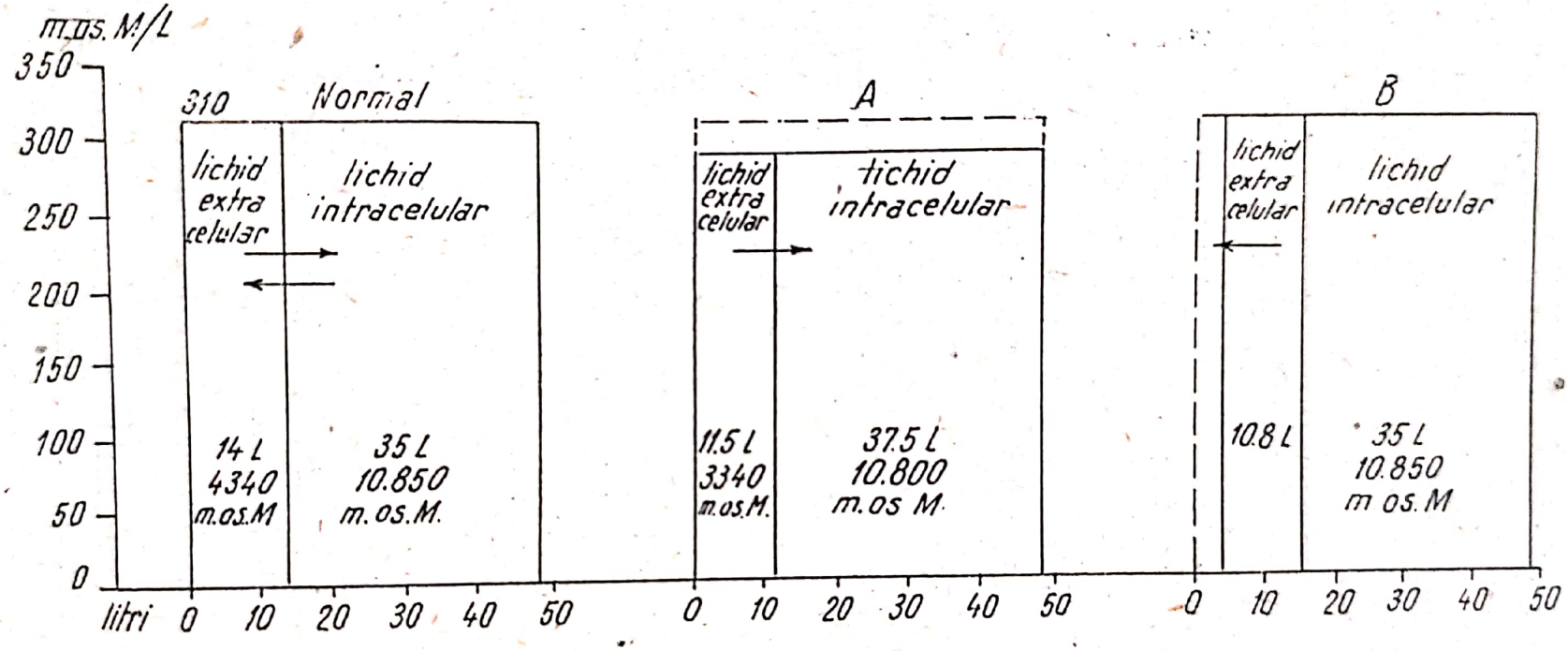


Fig. 102. — Două faze ale bilanţului hidric şi electrolitic la un diabetic care evoluează către comă (*după Mach*). Pierdere de 1 000 mOsM (29 g de NaCl) în acidozele diabetice.

A = trecere de lichid extracelular în lichid intracelular, fără pierdere de greutate.
B = cu excreţie de lichid extracelular prin urină şi pierdere în greutate.

produsă de o bridă ușor de suprimat, ca și în cazurile în care se executau operații îndelungate, cu rezecții întinse de anse gangrenate.

Din această cauză, cea mai mare parte dintre chirurgi consideră că mortalitatea mare din ocluzia intestinală nu este legată de actul operator. Principalele responsabile în marele procent al mortalității sînt tulburările mari în balanța hidro-minerală, care survin în ocluziile intestinale.

În mecanismul de producere al acestor tulburări umorale din ocluzia intestinală obstacolul intestinal joacă un rol esențial. Bolul alimentar și gazele nu pot trece mai departe și produc o mare distensie intestinală deasupra obstacolului, distensie însoțită de o secreție lichidiană abundentă cu blocarea totală a procesului de rezorbție intestinală (13).

Ținînd seamă că secrețiile digestive variază între 7 și 10 litri pe zi, putem socoti că prin intestinul destins cu hipersecreție și cu posibilitățile de absorbție blocate, se vor pierde cantități mari de apă și de electroliți, cu repercusiuni asupra economiei hidro-minerale a întregului organism.

Consecințele hipersecreției intestinale din ansa situată deasupra obstacolului sînt :

1. dureri datorită marii distensii intestinale ;
2. tulburări în motricitatea intestinală : a) la început peristaltism exagerat și b) mai tîrziu, atonie intestinală ;
3. fenomene reflexe — îndeosebi vărsături — pentru a se contrabalansa distensia mare abdominală ;
4. alterări ale peretelui intestinal. Cantitatea de lichid intestinal crește progresiv și la un moment dat ajunge să aibă o tensiune mai mare decît a circulației venoase din peretele intestinului destins la maximum. Această presiune intracavitară ridicată oprește circulația de întoarcere și produce în scurt timp stază venoasă, cianoză, asfixie, edem al peretelui intestinal și în cele din urmă necroză. În acest stadiu, peretele intestinal foarte subțiat și alterat lasă să treacă prin el microbii care invadează astfel cavitatea peritoneală ;
5. tulburări circulatoare. Distensia mare a anselor intestinale apasă pe venele iliace și prin îngreunarea circulației de întoarcere favorizează și mai mult scăderea tensională și tromboza ;
6. pierderi de lichid interstițial și de electroliți. Cantitatea mare de lichid din ansele strangulate își are originea în lichidul interstițial (9).

Scanned with OKEN Scanner

Pe lîngă procesul de hipersecreţie din ansa supraiacentă obstacolului, mai contribuie la pierderile lichidiene şi tulburările circulatoare produse de însăşi strangularea. Vasele intestinale sînt sugrumate şi apar o gangrenă intestinală care se instalează şi evoluează rapid şi o exsudaţie intraperitoneală sero-sanguinolentă bogată. Toxinele în cantitate mare şi pierderile sero-sanguinolente afectează echilibrul hidro-electrolitic şi circulaţia în capilare.

Tulburările balanţei hidro-minerale. Lichidele se pierd în ocluzia intestinală pe următoarele căi: 1) în interiorul intestinului (7—10 l); 2) prin revărsare sero-sanguinolentă intraperitoneală; 3) prin vărsături şi 4) prin blocarea unei cantităţi mari de sare în urma excesului toxemic.

Cantitatea de apă pierdută în ocluzia intestinală poate ajunge la 10 litri. Cînd încep să apară semnele de deshidratare: uscăciunea tegumentelor, dispariţia elasticităţii tisulare, limba arsă, setea intensă etc., Coller şi Maddock (6) socotesc că bolnavul a pierdut în medie cam a şasea parte din greutatea corporală.

În acelaşi timp cu lichidele, care sînt hipotonice sau cel mult izotonice faţă de lichidul extracelular, se pierde şi sarea. Strangularea şi lichidul de hipersecreţie, provoacă tulburări mari circulatoare care măresc permeabilitatea capilară, lăsînd să treacă în lumenul intestinal proteine, iar în cavitatea peritoneală plasmă sau secreţie sero-sanguinolentă, amîndouă bogate în proteine. Dozările de proteine din lichidul intestinal au înregistrat cifre pînă la 50 g la litru. Cantitatea de proteine din lichidul intestinal este cu atît mai mare, cu cît ocluzia este mai veche.

Toate aceste fenomene sînt urmate de tulburări umorale, pe care le putem schematiza după cum urmează:

a) îngroşare sanguină;

b) scădere impresionantă a lichidului interstiţial;

c) acidoză. Secreţia intestinală foarte abundentă spoliază organismul de o mare cantitate de sodiu, făcînd să scadă rezerva alcalină. Urmărirea variaţiei rezervei alcaline poate constitui un test util în reechilibrarea hidro-minerală a organismului;

d) scăderea clorurilor sanguine, care poate ajunge pînă la 31—35% din cifra normală (care este cuprinsă între 5,60 şi 6,30 g%);

e) creşterea azotemiei extrarenale.

Aceste mari perturbări se accentuează progresiv pînă în momentul morţii, considerată ca o consecinţă a profundei intoxicaţii

a întregului organism. Cercetările făcute au arătat că lichidul intestinal nu devine toxic decît în perioada tardivă a ocluziei, adică în momentul în care survin și alterări mari ale peretelui intestinal. Pînă în această fază, resorbția intestinală fiind blocată, chiar dacă lichidul ar fi dotat cu o toxicitate foarte mare, el nu ar putea trece în restul circulației generale. Tulburările balanței hidro-minerale au fost de asemenea socotite ca fiind cauza morții în ocluzii. Totuși s-au văzut bolnavi murind, în cazuri cînd s-a putut face o reechilibrare hidrominerală. În aceste cazuri s-au găsit distensii mari ale anselor intestinale, uneori chiar perforații. În momentul în care ele se produc, organismul este invadat de substanțe toxice și starea generală se alterează brusc. De aceea, preocuparea de căpetenie a chirurgului va fi să împiedice distensia intestinală și să echilibreze balanța hidro-minerală.

TRATAMENTUL OCLUZIEI INTESTINALE

Tratamentul ocluziei intestinale trebuie să fie : A. preoperator, B. peroperator și C. postoperator.

A. **Tratamentul preoperator.** Am arătat mai sus că elementul important al deshidratării din ocluzia intestinală îl reprezintă distensia intestinului.

Tratamentul distensiei intestinale. Oprirea distensiei intestinale a fost realizată de Ward care a imaginat tehnica aspirației continue (citat de Whipple 16, 17). Diferitele statistici arată rezultate foarte bune; prin acest mijloc intervențiile inutile sînt eliminate.

Tehnica aspirației continue constă în introducerea unui tub Miller-Abbott în intestin, pe cale nazală. Cînd tubul a ajuns în stomac, se evacuează conținutul stomacal. Se recomandă apoi bolnavului să se culce pe dreapta și să înghită din 10 în 10 minute cîte 2—3 cm din tub. Partea cea mai grea a intubației o constituie trecerea sfincterului piloric.

Dacă se face aspirația continuă, pereții intestinali nu se mai destind și pot chiar să reabsoarbă o parte din lichidul hipersecretat.

A doua sarcină a terapeuticii preparatoare constă în reechilibrarea balanței hidrice a organismului.

Tratamentul deshidratării. Dacă nu se tratează totodată și deshidratarea, aspirația continuă, prin extracția neîncetată a lichidului de hipersecreție intestinală, din

Scanned with OKEN Scanner

care nu se reabsoarbe nimic, contribuie la accentuarea pierderii de apă și de electroliți. Fără un tratament adecvat al deshidratării progresive a bolnavului, prognosticul rămîne grav.

Proporția pierderilor lichidiene este exprimată de hematocrit și cloremie, creșterea hematocritului asociată cu scăderea cloremiei sînt semnele umorale ale intensei deshidratări extracelulare a bolnavului. Dacă ne aflăm în fața unei cloremii scăzute cu 1 g la litru și dacă ținem seamă că un individ adult are circa 12 l de lichid extracelular, putem conchide că bolnavul respectiv are o lipsă de 12 g sare.

Această lipsă de sare va fi corectată prin administrarea unei soluții clorurate 9‰, la care se adaugă 50 g de dextroză. Thomeret recomandă să se administreze la început 1 000—1 500 ml din această soluție.

Tratamentul lichidian va fi condus în funcție de răspunsul tensiunii arteriale și al pulsului. Coller și Maddock socotesc că terapeutica de înlocuire trebuie să țină seamă de pierderile hidrice intestinale mari și de minimul lichidian metabolic. Cei doi autori evaluează acest minim metabolic ca fiind egal cu 3 500 ml din care 1 000 — 1 500 ml pentru eliminările urinare, iar 1 500—2 000 ml pentru pierderile sudorale.

În momentul în care semnele clinice de carență clorurată (astenie, greață, vărsături) sau de deshidratare s-au remis, starea generală se reface, iar diureza crește.

Realizarea acestui tablou clinic este semnul unei bune terapeutici de rehidratare.

În cursul rehidratării se va evita administrarea soluțiilor cloruro-sodice hipertonice, deoarece NaCl în doză mare poate să provoace accidente pulmonare și cerebrale (edem), mai ales dacă funcția renală este compromisă, așa cum de altfel se întîmplă la acești bolnavi (6). Pe lîngă aceste accidente, soluțiile clorurate mai favorizează și acidoza prin excesul de clor. De aceea se recomandă ca la fiecare soluție cloruro-sodică izotonică să se adauge 1,50 g bicarbonat de sodiu.

Am arătat în capitolul relativ la pierderile lichidiene ale bolnavului cu ocluzie intestinală și am subliniat că, pe lîngă pierderea de apă și de sare, în deshidratările avansate mai au loc și pierderi mari proteice (12). Acest element nu este neglijabil și în reechilibrarea hidro-minerală nu trebuie uitat dezechilibrul proteic al plasmei. De aceea, se vor administra perfuzii de plasmă sau de sînge total, atît pentru reechilibrarea proteică, cît și pentru echilibrarea pH-ului umoral.

Scanned with OKEN Scanner

În urma aplicării aspirației continue și a tratamentului de echilibrare hidro-minerală și proteică, se poate în fine decide și momentul intervenției cu folosirea de preferință a anesteziei prin curara.

B. **Tratamentul peroperator.** 1) Se va continua administrarea lichidelor, folosindu-se în special perfuziile de sînge.

2) Se va face un drenaj intestinal coborîndu-se cît mai mult posibil extremitatea sondei duodenale (11).

C. **Tratamentul postoperator.** Aspirația se va continua la patul bolnavului, pentru a se permite motricității intestinale să revină la normal. Se recomandă să se continue atîta vreme cît persistă distensia abdominală. Ea reprezintă un mijloc terapeutic de luptă împotriva distensiei abdominale postoperatoare și a vărsăturilor. Numai în cazul cînd bolnavul a avut un scaun spontan care a făcut să dispară distensia abdominală se va pensa tubul intestinal și se va permite bolnavului să bea. După două ore, se ridică pensa. Dacă pe sondă nu se mai scurge lichid, aceasta înseamnă că tranzitul stomacal este normal, iar aspirația va fi suprimată. Acest lucru este posibil de obicei la 6—8 zile după intervenție.

Reechilibrarea hidro-minerală va fi continuată cu stăruință ca și în perioada pre- și peroperatoare (7). Minimul hidro-electrolitic constă în administrarea a cel puțin 3 000 ml lichid, 5 g sare, 150 g glucoză și 50 g proteine. Corectarea hidro-electrolitică va continua atîta vreme cît bolnavul nu se va putea alimenta.

Administrările de cantități mari de plasmă constituie un element important de restabilire a echilibrului hidric și de redresare a stării generale. Întregul proces umoral fiind extracelular se va căuta ca intervenția chirurgicală, care trebuie să fie cît mai precoce, să fie precedată, susținută și apoi completată de un tratament medical abil, necesar reechilibrării hidrice, minerale și proteice, cît și suprimării distensiei intestinale și deci a secreției mari în ansa destinsă (21).

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

În ultimul timp, și mai ales în al doilea război mondial, s-au descris leziuni renale survenite în urma traumatismelor grave. Factori variați, acționînd cu brutalitate asupra rinichiului, pot determina o insuficiență funcțională, fie trecătoare, fie ireversibilă.

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile survin în glomerulul renal, în tub şi în interstiţii. Macroscopic, rinichii sînt măriţi, cu medulara congestivă, chiar cianotică. Medulara contrastează puternic cu aspectul palid, asfixic al cortexului renal. În tub se găsesc leziuni degenerative.

Cauze. Insuficienţa renală acută apare în urma operaţiilor mari şi îndelungate, a marilor traumatisme musculare, a fracturilor, în ileusul paralitic, în arsuri, în şocul traumatic, în peritonite, precum şi în intoxicaţii cu sulfamide, hemoragii mari, avort septic, transfuzii, atrofie galbenă acută a ficatului, şoc anafilactic etc. În toate aceste eventualităţi se produce o blocare funcţională renală care corespunde unei alterări renale grave.

Semnele clinice ale acestui sindrom cuprind tot cortegiul simptomatic al deshidratărilor extracelulare prin lipsă de apă şi sare, adică: oligurie, anurie, colaps. Din enumerarea factorilor care îl pot produce se observă că toate tipurile de deshidratări sau de declorurări pe care le-am descris mai înainte sînt reprezentate în acest sindrom.

S-ar părea că nefroza este aspectul acut şi terminal al acestor deshidratări, în care azotemia creşte rapid la cifre foarte mari, constituind mărturia distrugerilor mari tisulare. Fiziopatologia acestui sindrom se bazează pe prezenţa circulaţiei scurt-circuitate în ghemele juxtamedulare. În mod normal, 80% din circulaţia sanguină renală ia calea corticală, iar numai 20% urmează calea circulaţiei juxtamedulare.

Un factor declanşator (traumatism, toxine, medicamente, etc.) provoacă o bruscă ischemie corticală — vasoconstricţie — deschizîndu-se sau rămînînd în circulaţie doar calea juxtamedulară. Astfel, ghemele corticale sînt ocolite de marea masă a torentului circulator, lucru care provoacă o alterare accentuată a procesului de filtrare glomerulară.

Aşadar, în primul moment al agresiunii traumatice sau toxice apare o asfixie corticală: toxicul trece apoi din rinichi spre tubi, în care iau naştere leziuni degenerative. Numai în mecanismul de producere a sindromului nefro-nefritic sulfamidic intervin doi factori:

a) reacţia toxi-alergică. S-au văzut cazuri în care reacţia s-a manifestat de la primele tablete, ceea ce înseamnă că doza nu are o influenţă asupra stabilirii ei;

b) substanţa foarte puţin solubilă care poate precipita.

Insuficienţa renală acută posttransfuzională se datoreşte eliberării de hemoglobină, căreia îi urmează o vasoconstricţie

glomerulară, iar ulterior o anoxie tubulară cu necroză toxică. Toate mecanismele expuse mai sus, ca și manifestarea clinică a acestui sindrom, arată cît de intense și de variate sînt tulburările echilibrului hidro-mineral. Pentru ca să-și poată modela în mod suplu terapeutica în funcție de semnele clinice și uneori de semnele de laborator, asupra cărora vom insista mai tîrziu, orice medic trebuie să cunoască acest echilibru ca și urmările tulburării lui.

Siderarea funcțională renală este urmată de o serie de consecințe grave pentru economia hidro-minerală a organismului. Prin rinichi nu se mai elimină substanțele toxice rezultate din arderile celulare. Echilibrul hidro-mineral se strică, ureea sanguină crește progresiv, rezerva alcalină scade, anemia se accentuează, tensiunea arterială scade. Starea generală se prăbușește continuu și după instalarea unui tablou de intoxicație profundă survine moartea.

Pentru a ilustra perturbările generale și umorale care iau naștere în insuficiența renală acută, redăm mai jos cîteva date din foaia de observație a bolnavei C. internată în Spitalul „I.C. Frimu" la începutul anului 1955. În urma administrării a 200 ml de sînge de alt grup, se produce o anurie post-transfuzională.

Se întrebuințează toate mijloacele de tratament printre care exsanguinotransfuzia, hidratarea, blocajul pediculului renal. Ureea crește, iar determinarea punctului crioscopic ne-a arătat că din a doua zi a accidentului, bolnava a prezentat un exces electrolitic. Astfel, în trei zile consecutive, presiunea osmotică totală a fost respectiv de 399, 334 și 390 mOsM.

Cifrele noastre sînt influențate în parte de uremie. Făcînd corectura necesară (scăzînd pentru fiecare gram de uree 16,6 mOsM/l) am obținut presiunea osmotică „eficace". Presiunea osmotică eficace a fost, în ordinea rezultatelor obținute în timp, următoarea : 383 mOsM, 334 mOsM și 374 mOsM. Aceste cifre ne arată că presiunea osmotică eficace a fost numai o singură zi aproape de normal. În ziua aceea, bolnava a urinat 60 ml lichid sanguinolent. Cu o zi înainte de moarte, cînd agitația bolnavei era extremă, presiunea osmotică totală a fost de 399 mOsM, iar presiunea osmotică a electroliților (presiunea osmotică „eficace") a fost de 374 mOsM. Pe masa de necropsie contrastul dintre culoarea roșie închisă a medularei renale și cortexul ischemiat — palid — al rinichiului, reiese în mod izbitor.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul etiologic: antibiotice, în insuficiența renală din sindromul infecțios malign, dimercaptopropanol în insuficiența renală toxică exogenă. Se vor susține circulația și starea generală.

Tratamentul patogenic: *1. Activarea circulației renale.* Pentru restabilirea circulației renale și deci pentru regenerarea nefronului, se vor folosi următoarele mijloace:

a) perfuziile intravenoase de novocaină 1% în cantitate zilnică de 200—250 ml (11);

b) blocajul novocainic al pediculului renal, după tehnica clasică. Este aplicat de obicei unilateral, uneori bilateral. Se face zilnic. Unul dintre noi, împreună cu S. Iagnov, întrebuințînd blocajul splanhnic lombar în nefrozele produse de sublimat, a obținut activarea diurezei și a reușit să înlăture anuria. Apariția diurezei după blocajul pediculului lombar este semnul unui prognostic bun;

c) fizioterapia lombară: ultrascurte, diatermie, radioterapie;

d) decapsularea renală.

2. *Înlăturarea azotemiei* se va obține prin diferite mijloace terapeutice:

a) dietă fără proteine, bogată în fructe, crudități și glucoză;

b) administrări de glucoză în perfuzie intravenoasă;

c) administrări de hormoni androgeni, care fiind anabolici și blocînd procesul ureoformator, au fost întrebuințați cu rezultate satisfăcătoare în uremii;

d) exsanguinotransfuzie. În cazul nostru s-au administrat 5 litri de sînge, după care uremia și punctul crioscopic au scăzut.

e) dializa peritoneală constituie un mijloc terapeutic grație căruia se pot sustrage din organism mari cantități de uree.

Tratamentul dezechilibrului hidro-mineral și cel al acidozei sînt expuse mai sus la principiile generale de tratament al deshidratărilor. Un fapt este însă de subliniat, și anume că în anuriile insuficienței renale acute, care pot dura 3 — 10 zile, tratamentul hidric trebuie făcut cu multă prudență, pentru că ar putea avea consecințe mult mai grave decît anuria însăși. Lichidele vor fi administrate în cantități modeste. În perioada primă — șoc — se va căuta să se refacă volumul sanguin prin perfuzii de plasmă sau de albumină umană, controlînd punctul

crioscopic şi oprind administrările în caz de creştere a presiunii osmotice. Nu se va administra potasiu. În momentul în care anuria a făcut loc unei oligoanurii, tratamentul va căuta să echilibreze nevoile calorice prin administrări de glucide şi de grăsimi (carenţa proteinelor tisulare). Se va evita administrarea sării şi a potasiului. În schimb, se recomandă ingestia de sodiu (bicarbonat). Dacă bolnavul nu pierde lichide prin vărsături, prin diaree sau prin febră mare, se va da *per os* o cantitate de apă care să înlocuiască pierderile obişnuite.

Tratamentul acidozei se face cu soluţii de bicarbonat de Na 5%, de lactat de Na 1/6 molar, 250—500 ml.

Propionatul de testosteron, vitamina B şi C în doze mari vor favoriza refacerea tubulară.

În cazul unui exces de K se vor întrebuinţa răşinile schimbătoare de cationi.

Pe măsură ce diureza revine la normal, dieta şi tratamentul încetează.

TRATAMENTUL DESHIDRATĂRILOR BOLNAVILOR CHIRURGICALI

Întregul sindrom al bolii postoperatoare cuprinde în sine sindromele umoral, vascular şi astenic ale carenţei cloruro-sodice.

Din aspectele caracteristice bolii postoperatoare reiese limpede că semnele ei sînt identice cu cele ale deshidratărilor extracelulare provenite din lipsa de apă şi de sare.

În boala postoperatoare sau mai bine-zis în şocul chirurgical intervin din punct de vedere etio-patogenic şi numeroase alte mecanisme, care alcătuiesc un tablou clinic complex (9).

Între aceşti factori cităm:

1. Acţiunea anestezicelor, a morfinei, a barbituricelor întrebuinţate în timpul şi imediat după intervenţie. În general, anestezicele au un efect trecător.

Rahianestezia, prin vasoplegia din membrele inferioare şi vasoconstricţia din restul organismului, provoacă bolnavului un veritabil şoc compensat (14, 15).

Restul anestezicelor se manifestă printr-o acţiune depresivă asupra funcţiilor vitale.

Sînt unele anestezice ca de exemplu: cloroformul, eterul, etc., care modifică funcţia membranei celulare, antrenînd astfel modificări hidrice şi electrolitice importante.

Scanned with OKEN Scanner

2. Autoliza tisulară şi excesul de substanţe de tip histaminic. Sindromul de zdrobire este un exemplu de prăbuşire vasculară, colaps, prin exces de substanţe histaminice rezultate din procesul autolitic tisular.

3. Lipsurile de apă şi de electroliţi.

4. Reacţia hipofizo-corticosuprarenală.

Primii doi factori — anestezia şi produşii de autoliză — au fost citaţi pentru a se sublinia că, de la începutul operaţiei şi pînă la vindecarea clinică a bolnavului operat, se produc traumatisme continue asupra vaselor şi asupra membranei celulare. Aceşti doi factori ar putea, prin consum mare proteic, prin dezechilibrarea schimburilor capilare şi celulare, prin excesul de produşi toxici rezultaţi din distrugerea tisulară şi deci prin deficitul electrolitic pe care l-ar accentua, să producă, chiar numai ei singuri, o perturbare mare a întregului echilibru hidro-mineral al operatului.

În capitolul XV am arătat care sînt modificările permeabilităţii capilare, modificările constantelor sanguine şi ale lichidului extracelular, în rahianestezie şi în boala postoperatoare.

Creşterea permeabilităţii capilare permite unei cantităţi mari de plasmă să treacă în interstiţiu. Această plasmexodie survine cu o oarecare întîrziere, este generalizată şi nu este decît efectul substanţelor H rezultate din marile distrugeri tisulare şi din hipoxia bolnavului. Plasmexodia apare în perioada decompensată a şocului, ca o consecinţă a hipoxiei progresive care se instalează în boala operatoare — ea se accentuează progresiv o dată cu convalescenţa bolnavilor (capitolul XV).

Se constată deci că plasmexodia este o manifestare tardivă a şocului decompensat, care accentuează decompensarea.

În timpul şocului, ţesuturile sînt în anoxie, la început prin capilaro-constricţie, apoi prin capilaroplegie, ale cărei consecinţe sînt: exemia, hipotensiunea arterială şi deshidratarea interstiţială.

Deshidratările extracelulare din boala postoperatoare sînt determinate de: a) pierderile de sînge din timpul operator; b) sufuziunile sero-sanguinolente; c) edemele locale, d) pierderile de apă şi de electroliţi prin plagă, vărsături, diaree, d) produşii toxici de proteoliză care fixează cantităţi mari de clor, e) deficitul proteic-exces catabolic, f) dezechilibrul osmotic al plasmei, g) hiperpermeabilizarea capilară şi celulară; h) pierderile lichidiene gastro-intestinale, i) pierderile tegumentare.

Scanned with OKEN Scanner

Fistulele biliare și intestinale spoliază organismul de apă și de electroliți.

În peritonitele acute, pierderea de apă extracelulară este adesea subapreciată. În timpul peritonitei se produc exsudări mari intraperitoneale, uneori extrem de abundente, putînd să ducă la deshidratări extracelulare care pun în pericol viața bolnavului.

Faciesul clasic peritoneal este semnul unei deshidratări mari extracelulare.

Arsurile întinse se însoțesc de pierderi lichidiene, accentuate. Dezechilibrul hidric crește prin hiposerinemia rezultată, atît din vicierea metabolismului proteic pe de o parte, cît și din trecerea serinelor spre interstițiu pe de altă parte. Se instalează astfel o deshidratare extracelulară, care poate evolua spre colaps și pentru echilibrarea căreia, pe lîngă soluțiile izotonice se vor mai administra și mari cantități de plasmă, alternînd cu transfuzii de sînge. Dacă este posibil se vor administra serine concentrate.

MENȚINEREA ECHILIBRULUI HIDRIC AL BOLNAVULUI CHIRURGICAL

Prin tratamentul care se face preoperator se va căuta, mai ales la bolnavul care nu se alimentează, să se mențină în echilibru balanța hidrică. Se va ține seama că, prin *perspiratio insensibilis*, se pierd 500—700 ml apă, că în mod normal este necesară o ingestie lichidiană de 600—1 000 ml, la care se adaugă apa necesară acoperirii eliminării urinare. Acest calcul este valabil pentru individul care nu transpiră. Pierderea de apă se accentuează o dată cu creșterea temperaturii mediului înconjurător : pentru o creștere de 5° se pierd prin transpirație aproape 1 000 ml în 24 de ore (pierderi de lichide hipotonice). În aceste cazuri, echilibrul hidric poate fi menținut prin soluții glucozate 5% sau 10%. În cazurile cînd pierderile de apă se însoțesc de pierderi de sare, se vor administra soluții izotonice de sare. În timpul operației, bolnavul este oliguric, iar prin transpirație pierde multă apă și foarte puțină sare. De aceea, administrarea de sare nu este necesară în timpul operației, ea putînd deveni chiar periculoasă. Se recomandă perfuziile de plasmă și de dextran. Determinarea punctului crioscopic sanguin sau determinarea rezistivității plasmei vor da indicații foarte prețioase pentru orientarea terapeuticii

Scanned with OKEN Scanner

hidrice. În boala traumatică se produce îndeosebi o repartiție hidrică vicioasă între diferitele segmente ale spațiului extracelular. Leziunile traumatice, plăgile strivite, contuziile, la fel ca și leziunile electrice, produc un edem rezultat dintr-o îmbogățire regională a lichidului extracelular, în dauna restului spațiului extracelular, care se deshidratează. Se mai pot adăuga și pierderi hidro-electrolitice prin vărsături sau prin diaree, încît clinic apar semne de șoc decompensat. În asemenea cazuri, administrarea de apă poate fi nocivă, ea putînd provoca o intoxicație cu apă. De aceea, se recomandă, atît în boala traumatică, cît și în arsuri, transfuziile de sînge total, de plasmă, de soluție Ringer și administrarea pe gură de soluție de sare și bicarbonat, cîte o linguriță într-un litru de apă, dacă există o hipertonie osmotică plasmatică. Soluția de sare bicarbonatată se administrează *per os* 2—3 zile și se întrerupe la apariția vărsăturilor. Dacă concentrația osmotică a sîngelui este crescută, în locul soluției de sare bicarbonatată se va folosi apa simplă.

Bolnavului chirurgical, oliguric sau anemic, i se va interzice consumul de zeamă de fructe și de fructe pentru a se evita accidentele de hiperpotasemie. Ele vor fi permise numai cînd diureza a revenit la normal.

Semnele clinice au o deosebită valoare pentru conduita administrării hidro-electrolitice în cursul reechilibrării hidrice a bolnavului traumatizat. Se va ține seamă de temperatura extremităților, de diureză, de greutate, de turgor, de edemul muscular, de puls (ritm și amplitudine), de starea psihică a bolnavului. Tensiunea arterială, ca și hematocritul, au o importanță mai mică în urmărirea economiei hidro-minerale. Rezultatele studierii bolnavului chirurgical se vor înscrie într-o fișă specială de echilibrare hidro-electrolitică, fișă ce la noi a fost introdusă de prof. Burghele și pe care o reproducem în figura 98.

TRATAMENTUL DESHIDRATĂRILOR DIN PANCREATITA ACUTĂ

În pancreatita acută edematoasă sau hemoragică, lichidul extracelular suferă o distribuție defectuoasă, fiind reținut în mare cantitate în organele abdomenului superior. La deficitul hidric al acestor bolnavi se adaugă și fixarea calciului sub formă de esteri, în pancreasul cu necroză grăsoasă. Astfel, Moyer arată că pentru transformarea a 10 mg de grăsime în săpun de calciu, este nevoie de fixarea a jumătate din calciul

aflat în lichidul extracelular. De aceea, în pancreatite apar semne de hipocalcemie, iar în tratamentul acestor bolnavi trebuie să intre : calciul gluconic intravenos 4—10 mg/zi, soluția Ringer lactată și perfuziile de sînge total.

COMPLICAȚIILE TRATAMENTULUI DE SUBSTITUȚIE

1. Complicații osmotice. Se pot naște hipertonii sau hipotonii sanguine, dacă soluția întrebuințată, hipertonică sau hipotonică, a fost administrată într-o doză totală care a depășit nevoile de echilibrare ale economiei hidrice. Astfel, se nasc, prin întrebuințarea de soluții hipotonice, intoxicații cu apă.

2. Complicații volumetrice. Un exces de sare mărește volumul lichidului extracelular, dînd naștere unui edem subclinic ce interesează îndeosebi tractul digestiv. El apare cu atît mai ușor, cu cît rinichiul este mai alterat. Astfel, o cantitate de 5 g de sare pe zi, care normal este eliminată în 6 ore, nu este eliminată de bolnavii aceștia nici în 24 de ore, lucru ce determină o creștere a lichidului extracelular—edem—.

Dacă o dată cu ingestia bogată de sare pe care rinichiul nu o poate elimina din cauza incapacității de a concentra, se pierde mai multă apă decît sare, ia naștere o hipertonie osmotică. În asemenea condiții, se recomandă soluție glucozată 5 — 10% sau ingestia de apă. Soluțiile hipotonice sînt cu atît mai necesare, cu cît bolnavii prezintă și o transpirație abundentă.

COMPLICAȚII TERAPEUTICE CONSECUTIVE RITMULUI DE ADMINISTRARE A LICHIDELOR

1. Edemul pulmonar acut survine la sclero-emfizematoși, la care ritmul de administrare a soluțiilor izotonice este rapid. Apar : dispnee, cianoză, hipotensiune arterială, tahipnee, semne clinice de edem pulmonar acut, moarte în cel mult 36 de ore după începutul sindromului clinic.

2. Hipotensiunea acută (Moyer) apare la administrarea foarte rapidă a soluțiilor hipertonice. Datele experimentale arată că injecția unei soluții hipertonice în artera coronară este urmată de o hipotensiune arterială puternică, care ar fi creată în urma unui reflex cardiac și care a fost numită „șoc de viteză".

Scanned with OKEN Scanner

3. O deshidratare accentuată : în urma administrării unei cantităţi mari de soluţie glucozată 5% într-un ritm rapid, se ajunge la eliminarea prin urină a unei cantităţi mai mari de apă decît cea administrată. Pe acest principiu se bazează tratamentul edemelor cronice (cardiace) prin procedeul lui Schemm (1). Deci, prin ritm rapid de administrare se poate ajunge nu la o echilibrare a deshidratării, ci la o accentuare a ei. De altfel, nu avem decît să amintim că ingestia, într-un timp scurt, a unei cantităţi mari de apă, 1 500—2 000 ml, este urmată de o diureză crescută care depăşeşte cantitatea administrată. Se obţine astfel o deshidratare extracelulară prin diureză cloruro-sodică.

Această complicaţie apare şi în boala postoperatoare, cînd oliguria este pronunţată, iar puterea de concentrare renală, scăzută. În această eventualitate nu se vor folosi soluţiile clorurate izotonice, deoarece ele pot creşte, atît hipertonia, cît şi efortul renal. Se recomandă în acest caz soluţiile de glucoză în apă, care corectează dezechilibrul osmotic (2).

4. Reacţii termice.

5. Modificări de pH. Întrebuinţarea soluţiilor cloruro-sodice izotonice modifică raportul bicarbonat de sodiu/acid carbonic, care normal este de 20/1, prin excesul de aciditate introdus o dată cu ionul Cl.

Acidoza terapeutică, prin administrare de soluţie cloruro-sodică izotonică, apare ori de cîte ori o deshidratare este corectată numai cu o soluţie salină fără bicarbonat de Na. Dacă bolnavul are şi un grad de insuficienţă renală, excesul de clor şi reechilibrarea raportului dintre sodiu şi clor se vor produce şi mai greu şi va lua naştere aşa-numita „acidoză de diluţie". De aceea, se recomandă întrebuinţarea în tratamentul de substituţie, fie a soluţiei Harisson, fie a soluţiei Ringer-Tyrode.

Calculul acestei acidoze porneşte de la stabilirea pH-ului normal, conform ecuaţiei lui Henderson şi Hasselbalch care este egal cu 6,1 + 10 g bicarbonat de sodiu/acid carbonic sau = 6,1 log. 20/1. Cifra 6,1 este logaritmul cu semn schimbat al constantei de disociere a acidului carbonic plasmatic tamponat cu bicarbonat de sodiu. Dacă ţinem seama că în plasmă se află 1,35 mEq/l de acid carbonic, bicarbonatul de sodiu se va găsi de 20 de ori mai mult, adică 27 mEq/l. Dacă înlocuim aceste valori în ecuaţia lui Henderson şi Hasselbalch, obţinem un pH de 7,4, pH-ul normal al plasmei. O creştere a acidului carbonic din sînge va schimba raportul 20/1 dintre bicarbonat şi acid carbonic şi va coborî pH-ul.

Scanned with OKEN Scanner

6. Dacă deshidratarea apare la un denutrit, tratamentul de substituţie cu soluţii glucozate sau clorurate va da naştere unei anemii de diluţie. Se recomandă. în aceste cazuri transfuziile de plasmă şi de sînge integral.

BIBLIOGRAFIE

1. **Abaza A., Kriche A. A.** — *Sem. hôp., Paris*, 1953, nr. 27, p. 1339.
2. **Bland H.** — Clinical recognition and management of Disturbances of Fluid balance. W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1956.
3. **Bogolepov** — Stările comatoase. Traducere Ed. Stat Bucureşti 1951.
4. **Chaptal J., Jean R., Campo Cl., Olivier J.** — *Sem. hôp. Paris*, 1955, nr. 42—43. p. 2283.
5. **Chaptal J., Jean R., Campo Cl., Olivier J.**— *Sem. hôp. Paris*, 1955, nr. 42—43. p. 2256.
6. **Coller F. A., Maddock N. G.** — *Surg. gyn. and obst.*, febr. 1940, p. 70.
7. **Funck Brentano L. J.** — *Presse Méd.*, 1957, nr. 9, p. 184—188.
8. **Moll C. H., Daugherty W. G.** — *Deutsch. med. Woch.*, 1955, nr. 41, p. 1505.
9. **Monsainjean A.** — *Sem. hôp. Paris*, 1949, nr. 59, p. 2174.
10. **Moyer A. C.** — Fluid balance, a clinical manual. The Year book publishers, Chicago, 1952.
11. **Păunescu-Podeanu A. şi Bulbuca I.** — *Medicina int.*, 1954, nr. 4, p. 69—80.
12. **Robert H. G.** — Les protéines sanguines en pathologie chirurgicale. Thése. Paris 1949.
13. **Thomeret C.** — *Journ. de chir.*, mai 1950, vol. 66, nr. 5.
14. **Ţurai I., Mihai C., Filipescu Z.** — *Zentralblatt für Chir.*, 1956, Heft 33 a, p. 16 45—51.
15. **Ţurai I., Mihai C., Filipescu Z.** — *Chirurgia*, 1956, nr. 1, p. 27.
16. **Whiple A. O.** — *Surg.*, 1949, nr. 8, p. 289.
17. **Whiple A. O.** — *North. med.*, 1941, nr. 40, p. 112.
18. **Vlaos H. H., Samsina E. V.**, *Anal. rom.-sov.* — *medicina* 1953, nr. 106.
19. **Zareţki I. I.** *Therap. arhiv.* 1950, nr. 3, 65.
20. **Hein z R., Schneider E.** — Deutsch. Med. Woch. 1957, 17, 632.
21. **Wachtter F.** — Ther. der Gegenwart 1957, 8-9 332.

Capitolul al XXV-lea

BILANȚUL HIDRIC POZITIV

Dacă dezechilibrul în sens negativ al bilanțului hidric are repercusiuni grave asupra organismului, nu sînt mai puțin importante de cunoscut tulburările determinate de un surplus lichidian.

Reținerea crescută de apă în organismul uman se poate prezenta sub două aspecte : *A*) exces lichidian extracelular cu păstrarea concentrației osmotice și *B*) exces lichidian cu scăderea concentrației osmotice, cunoscut sub numele de intoxicație cu apă.

A. Lichidul extracelular crescut, cu concentrație osmotică normală. Bolnavii, deși fără leziuni pulmonare sau cardiace, se plîng de dispnee de efort progresivă, de creștere în greutate, răguşeală și senzație de pleoape grele.

La examenul obiectiv se constată că bolnavii sînt afebrili și prezintă semne clinice și umorale de reținere hidrică.

Apar semne de creștere a volumului extracelular mai ales în circulația periferică, edeme, vene destinse, presiune venoasă ridicată, puls bine bătut cu presiune mare. Zgomotele cardiace sînt accentuate, uneori înlocuite de sufluri funcționale. În cazul cînd crește cantitatea de lichid extracelular în mica circulație, vom găsi hiperpnee, torace cu poziție inspiratoare, murmur vezicular abia perceptibil, presiune arterială scăzută, întărirea zgomotului doi la focarul pulmonar. Edemul cerebral se însoțește de hipertensiune arterială.

Semnele de reținere hidrică tisulară sînt : edem subcutanat, raluri de stază la bazele plămînului, vărsături, diaree, edem al stomacului și al colonului.

Semnele umorale nu sînt caracteristice.

Hematocritul arată o valoare subnormală pentru hematii. Cantitatea de cloruri şi de bicarbonaţi, ca şi punctul crioscopic, sînt normale. Proteinemia este scăzută şi mai ales fracţiunea albuminică, care scade cu atît mai mult, cu cît creşte cantitatea de lichid extracelular. Densitatea urinară este normală, clorurile sînt prezente în urină.

B. Intoxicaţia cu apă este descrisă în capitolul osmoreglare.

SEMNELE CLINICE ALE BILANŢULUI HIDRIC POZITIV

Apa se poate acumula în interstiţii şi în cavităţile seroase ale organismului. Pot să existe reţineri de apă sub pragul clinic, fără semne evidente de reţinere de apă şi care pot ajunge pînă la 4—6 litri.

Momentul apariţiei primelor semne clinice de edem coincide cu reţinerea a cel puţin 6 litri de lichid. Aceste date ne permit să împărţim edemele în două mari categorii : edeme subclinice şi edeme clinice.

1. EDEMELE SUBCLINICE

Pentru a descoperi o hidrofilie tisulară şi un grad de reţinere de apă care nu prezintă manifestări clinice evidente, vom întrebuinţa trei teste.

a) **Proba intracutanată cu soluţie cloruro-sodică izotonică :** 0,2 ml soluţie cloruro-sodică izotonică injectată intradermic produc o papulă, care se resoarbe în mod normal în 60 — 90 secunde.

În cazul unui edem subclinic sau al unei hidrofilii tisulare crescute, resorbţia bulei de edem se face foarte rapid.

b) **Proba de diluţie :** se administrează bolnavului pe nemîncate 1 500 ml ceai. Se recoltează urina din primele două ore. În mod normal, în primele 2 ore ar trebui să se elimine mai mult decît jumătate din apa introdusă. În cazul unui edem subclinic, eliminarea apei se va face cu multă întîrziere sau de loc.

c) **Proba spaţiului de rodan.** Se măsoară întregul spaţiu extracelular prin tiocianatul de sodiu sau prin sodiu radioactiv. O creştere a spaţiului de rodan este sinonimă cu un edem subclinic.

Scanned with OKEN Scanner

Împărțirea în edeme subclinice și clinice nu are un caracter absolut, deoarece acestea din urmă nu reprezintă decît un stadiu mai avansat al celor de sub limita vizibilității clinice.

Și unele ca și celelalte pot fi produse prin aceleași mecanisme patogenice.

PATOGENIA EDEMELOR

În patogenia edemelor intervin factori: 1) mecanici, 2) umorali, 3) capilari și 4) tisulari.

1. **Factorii mecanici.** Primul factor mecanic este determinat de *creșterea presiunii hidrostatice* de la polul arterial al capilarului (2) care depășește presiunea oncotică — adică presiunea de chemare a apei în capilarul venos și face ca o parte din lichid să fie împinsă în interstiții, dînd astfel naștere la edem.

Din figurile 7 și 8 se observă că, dacă în capilarul normal presiunea hidrostatică este egală cu presiunea coloidosmotică, balanța hidrică a spațiului extracelular este menținută în echilibru.

În momentul în care presiunea hidrostatică crește sau presiunea coloidosmotică scade, se produc tulburări hidrice între cele două compartimente ale spațiului extracelular, traduse prin edem interstițial și hemoconcentrare.

Dacă o dată cu creșterea presiunii de filtrare se mai adaugă și o încetinire a curentului sanguin — așa cum se întîmplă în staza venoasă —, edemul se produce cu și mai mare ușurință.

Prin acest mecanism se explică edemul cardiacilor, precum și edemul membrelor inferioare la gravide sau în procesele tumorale care împiedică întoarcerea venoasă.

Din toate cele expuse pînă acum nu trebuie să rămînă impresia că simpla stază venoasă poate produce edem. S-a demonstrat experimental că, prin ligatura venelor mari, nu s-a produs imbibiție interstițială.

Există și fapte clinice care pledează împotriva acestui mecanism; dintre ele menționăm boala varicoasă. Se cunosc bolnavi varicoși ale căror vene turgide și enorme se văd cu ușurință și pe care bolnavii le poartă de ani de zile fără ca să fie însoțite de vreo urmă de edem.

Numai în momentul în care a intervenit un factor nou, ca de exemplu o flebită sau o limfangită, apare și edemul.

Scanned with OKEN Scanner

În patogenia edemului produs prin dezechilibrul dintre presiunea hidrostatică şi viteza curentului circulator, trebuie acordat un loc deosebit circulaţiei limfatice. Atîta vreme cît circulaţia limfatică este capabilă să absoarbă plusul de lichid interstiţial rezultat din dezechilibrul hemodinamic, edemul nu se produce. În momentul în care limfaticele nu-şi mai îndeplinesc funcţia de cărăuşie apare edemul (31, 32).

Datele experimentale confirmă aceste fapte, deoarece ligaturile venoase sînt urmate de un bogat aflux limfatic. Dacă factorul mecanic ar produce edem prin creşterea presiunii hidrostatice, ar însemna ca toţi oamenii să aibă o inflaţie apoasă a membrelor inferioare.

Factorul nervos pare să aibă, pe lîngă cel limfatic, un rol hotărîtor în patogenia mecanică a edemelor. Comprimarea venei femorale la cîine nu produce edem, în vreme ce asocierea comprimării venoase, cu secţionarea nervului sciatic se însoţeşte de edem.

Prin intervenţia factorului nervos s-a produs hiperemia, care, adăugîndu-se la staza venoasă, constituie o piedică în întoarcerea bogatului aflux limfatic şi determină astfel apariţia edemului.

2. **Factori umorali.** Unul din factorii umorali ce ia parte la producerea edemului este modificarea raportului dintre concentraţia ionică a lichidului extracelular şi cea a celulelor, în cazul cînd se introduc intravenos cantităţi mari de soluţie clorurată hipertonică. Prin invadarea spaţiilor lacunare de către o mare cantitate de sare, se naşte un transfer lichidian masiv din celule spre interstiţii, pentru menţinerea izotonicităţii plasmei; se produce deci o inflaţie apoasă interstiţială cu uscare celulară, care necesită o ingestie bogată de apă şi determină apariţia edemelor.

Chiar şi administrările de soluţie cloruro-sodică izotonică sînt urmate de un aflux abundent de apă spre spaţiile lacunare.

O soluţie izotonică de NaCl conţine 155 mEqCl şi 155 mEqNa.

Plasma, după cum am arătat, conţine 100 mEqCl şi 140 mEqNa.

Prin soluţia cloruro-sodică izotonică se introduce în umori un exces de mEqCl care face ca soluţia izotonică de NaCl să devină acidificantă. Datele acestea arată că întrebuinţarea soluţiilor cloruro-sodice izotonice în cazurile de acidoză care obişnuit se însoţesc de edem interstiţial, accentuează acidoza şi inflaţia apoasă interstiţială.

Scanned with OKEN Scanner

Întrebuințarea de cantități mari de soluții cloruro-sodice izotonice, îndeosebi la operați, provoacă o supraîncărcare a spațiului extracelular mai mult cu electroliți decît cu apă și are drept urmare o migrație a apei din celulă spre interstiții, pentru restabilirea izotonicității mediului intern.

Prin întrebuințarea de soluții zaharate și cloruro-sodice izotonice, aceste tulburări pot fi evitate.

Acumularea metaboliților acizi poate duce la perturbări osmotice și la apariția edemului.

În schimbul de forțe dintre vas și interstiții, proteinele plasmatice joacă un rol important. Am văzut că diferența osmotică dintre plasmă și interstiții este constituită de cei 2 miliosmoli proteici, care lipsesc lichidului interstițial.

Presiunea coloidosmotică normală este de 20—40 mm apă. Dacă presiunea coloidosmotică a proteinelor scade dintr-o cauză oarecare, presiunea hidrostatică rămasă în exces dă naștere unui edem interstițial. Proteinele sanguine, ca și cele tisulare, sînt hidrofile. Prin creșterea hidrofiliei coloizilor tisulari crește și reținerea de apă.

Presiunea oncotică scade în unele edeme, scăderea fiind cu atît mai mare, cu cît cantitatea de serine este mai mică (Lamy) (30). Dacă se scade experimental cantitatea de albumină plasmatică pînă la 3% — prin sîngerări repetate și introducerea de eritrocite spălate în torentul circulator — se produce un edem subcutanat (citat de Alpern).

O altă experiență, citată tot de Alpern, arată că edemul apare cu ușurință dacă unui animal deproteinizat i se administrează o soluție izotonică de NaCl. Pentru această experiență se introduc două canule, una la capătul central al arterei carotide a unui cîine și cealaltă în vena lui femorală. Prin canula carotidiană se scoate sîngele în cantități mici, dar repetate, iar în vena femorală se introduce o soluție cloruro-sodică izotonică caldă pentru a înlocui sîngele scos. Se produc în felul acesta hipoproteinemie, hidremie, edeme subcutanate și revărsate pleurale și peritoneale.

Factorul volumetric. În primele două capitole, am subliniat factorii care iau parte activă în schimburile dintre vase și țesuturi. Diferențele de presiune osmotică existente în mod normal între cele trei spații lichidiene ale organismului pot să asigure schimburile, atît din vase spre interstiții, cît și pe cele din țesuturi spre vas. Figurile 38 și 39 reprezintă mecanismul de producere al edemelor considerate ca fiind de două feluri, unele numai hidrosodice, iar altele inflamatoare,

Scanned with OKEN Scanner

conținînd un lichid bogat în proteine. Indiferent de natura edemului, am socotit că pe primul plan al realizării și accentuării lui stau perturbările osmotice ale plasmei. Dacă ne referim la edemele neinflamatoare, dezechilibrul osmotic sanguin este factorul declanșant, pe cînd în edemul inflamator, hiperpermeabilizarea capilară este cauza inițială căreia îi urmează dezechilibrul osmotic plasmatic creat de hiperpermeabilizarea capilară. Nu se poate tăgădui că, în cazul edemului pur osmotic sau al celui de origine capilară (hiperporozitate) (fig. 38 și 39), primul ajunge prin hipoxie la o hiperpermeabilizare capilară, iar al doilea produce un dezechilibru osmotic al sîngelui.

În ambele eventualități secreția de aldosteron și cea de hormon antidiuretic hipofizar sînt stimulate. Cei doi hormoni în exces măresc resorbția hidro-sodică în tubul renal. Datele clinice au arătat că, atît hemoragiile digestive ale hepaticilor, cît și punctiile repetate ale ascitei ciroticilor, determină apariția de edeme mari, albe și difuze. Aceste date clinice, completate cu un studiu hormonal, au dus la constatarea unui hiperaldosteronism și a unui exces de hormon antidiuretic hipofizar. În cazurile citate, se produce totdeauna o scădere a concentrației osmotice a sîngelui. Perturbările osmotice sanguine coincid cu o creștere a cantității de apă ce trece din vase spre interstiții și deci cu o scădere a masei circulante — o hipovolemie. Prezența acestei hipovolemii în perioada de formare a edemelor, ca și în edemele mari, a fost socotită (3, 9, 20, 21, 25, 26, 27, 28) ca fiind singurul factor care biciuiește secreția de hormon antidiuretic hipofizar și de aldosteron.

Cercetările lui Luetscher (22, 23, 24), ca și ale altor autori (38, 39), găsesc un hiperaldosteronism în toate tipurile de edem.

Cercetările experimentale și clinice (35, 36, 38, 39) au arătat că o hipovolemie brutală, realizată fie prin sîngerare, fie prin evacuări masive ale unui lichid dintr-o seroasă, prin plasmoragie etc., poate să producă edeme și o dată cu acestea o hipersecreție de aldosteron (5, 6, 7, 25) și de hormon antidiuretic hipofizar. Faptele acestea au determinat pe majoritatea autorilor moderni (5, 6, 7, 35, 27, 28) să considere variațiile volemiei ca fiind factorul declanșant al hipersecreției de aldosteron sau de hormon antidiuretic hipofizar (20, 21). Aceste concluzii sînt confirmate și de rezultatele clinice bune obținute prin întrebuințarea Δ-cortizonului în tratamentul diferitelor forme de edem. Remisiunea edemului coincide cu apariția unei bogate diureze hidrosodice. Deci, ori de cîte ori, dintr-o cauză sau alta, scade volemia, aceasta biciuiește sistemul supraoptico-posthipo-

Scanned with OKEN Scanner

fizar (20, 29), care produce un exces de hormon antidiuretic hipofizar şi de aldosteron. Creşterea volemiei ar avea un efect invers.

Prin prisma datelor actuale, modificările volemiei joacă primul rol în producerea şi remisiunea edemelor, oscilaţiile volemiei ţinînd sub dependenţa lor secreţiile de aldosteron şi de hormon antidiuretic hipofizar. Aceste noţiuni impuse de descoperirea aldosteronului şi a cortizonului dau unitate diferitelor forme de edem, cauza lor principală fiind hipovolemia şi nu dezechilibrul osmotic sanguin.

Dar, dacă ţinem seama de raportul dintre volumul masei circulante şi presiunea osmotică sanguină, ne dăm seama cît este de greu să despărţim aceste două noţiuni. Într-adevăr, un exces sau un deficit electrolitic creat în sînge nu produce modificări ale masei circulante, ci ale lichidului extracelular global, interstiţiul intervenind ca un prim organ de depozit al excesului hidro-electrolitic pe care îl elimină apoi rinichiul. De fiecare dată volemia se modelează astfel, încît presiunea osmotică a sîngelui rămîne normală.

Care este factorul care biciuieşte sau inhibă sistemul supraoptico-posthipofizar este greu de spus. Unele date pledează pentru modificările osmotice, iar altele pentru cele volumetrice. Dar, dacă numai factorul volumetric — hipovolemia — ar interveni în patogenia edemelor, cel mai mare procent de edeme ar trebui să fie întîlnit în clinicile chirurgicale, unde hipovolemia perioadei decompensate a şocului ar produce un hiperaldosteronism.

Observaţia clinică, cît şi dozările lichidului extracelular făcute de noi au arătat că bolnavul operat, ca şi bolnavul de hepatită epidemică, au un edem interstiţial subclinic.

Pe lîngă aceasta, cum Δ-cortizonul blochează secreţia de aldosteron şi de hormon antidiuretic hipofizar şi produce astfel o bogată diureză hidrosodică, primul element asupra căruia ar trebui să intervină ar fi volemia. Totuşi, întrebuinţarea Δ-cortizonului în tratamentul edemelor nu s-a însoţit totdeauna de o creştere a volemiei.

Mai mult decît atît, dacă numai oscilaţiile volemiei ar fi factorul patogenic important în producerea edemelor, intrebuinţarea Δ-cortizonului ar trebui să dea rezultate în oricare formă de edem. Datele de pînă acum (5, 6, 7, 35, 36), recunosc că Δ-cortizonul a dat rezultate strălucite în edemul cardiacilor, edemul nefritic carenţial (35, 36) şi în parte în edemul ciroticilor. Terapeutica cu Δ-cortizon este eficace mai

Scanned with OKEN Scanner

ales în edemele în care dezechilibrul dintre presiunea hidrostatică — crescută — şi cea coloidosmotică — scăzută — stă pe primul plan. Rezultatele practice (35, 36) înregistrate în tratamentul cirozelor formează o constatare clinică deosebit de interesantă. Într-adevăr, cînd edemul hepato-cirotic s-a produs nu numai prin decalajul dintre presiunile hidrostatică şi coloidosmotică, ci şi printr-o alterare profundă a permeabilităţii capilare (30) şi a funcţiei renale, Δ-cortizonul nu va putea să dea rezultate. Deci Δ-cortizonul va fi eficace în edemele în care există numai „o hemoragie de apă şi de electroliţi" şi nu va da rezultate în edemele produse prin plasmexodie.

Reiese de aici noţiunea clară că edemele au o origine variată, noţiune pe care şi observaţia clinică ne obligă să o susţinem.

Simplificarea didactică este foarte plăcută tuturor, dar complexitatea fenomenelor biologice nu poate fi redusă la scheme fixe. Să facem o distincţie atît de netă între rolul presiunii osmotice şi cel al volemiei în patogenia edemului înseamnă să aplicăm cu prea mare rigiditate rezultatele experimentale în patogenia clinică, unde condiţiile experimentului nu pot fi niciodată realizate. Modificările osmotice şi cu ele cele volumetrice (hipovolemie) sînt capabile să biciuiască sistemul supra-optico-posthipofizar şi să mărească retenţia hidro-salină a organismului. S-ar părea astfel că secreţia de aldosteron, biciuită de hipovolemie, ar determina o hiperosmolaritate sanguină, care ar biciui secreţia de hormon antidiuretic hipofizar. Dar, mijloacele de osmoreglare intervin prompt şi fac ca orice exces electrolitic să fie înlăturat printr-o deplasare de apă din ţesuturi spre vase. Tot aşa un exces de volum, creat printr-o ingestie masivă de apă, produce o scădere osmotică — de moment — a plasmei, care dispare rapid, excesul hidric trecînd spre ţesuturi sau fiind eliminat de rinichi. Aşadar, cele două noţiuni — presiune osmotică şi volemie — nu pot fi despărţite.

3. **Factorul capilar.** Capilarele sanguine, posedînd un anumit grad de permeabilitate datorită stomelor, lasă apa şi ionii plasmatici să circule în libertate, între sînge şi interstiţii.

Dacă permeabilitatea capilară este crescută, o parte din proteinele plasmatice — îndeosebi serinele — trec în interstiţii producînd un decalaj între presiunea hidrostatică şi cea osmotică, căruia îi urmează un edem interstiţial, mai mult sau mai puţin bogat în proteine.

Dacă această fugă proteică interstiţială se însoţeşte de o tendinţă la acidoză, hidrofilia coloidală creşte şi edemele se accentuează.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă la cele expuse pînă acum se mai adaugă şi o creştere a presiunii venoase, creşte şi presiunea în capilarul arterial, iar fuga de apă spre interstiţii se va intensifica. Prin creşterea filtrării şi scăderea resorbţiei se produce un edem interstiţial bogat în proteine.

Experienţele făcute pe mulaje de capilare, preparate din membrană coloidală, arată că în cazul introducerii de soluţii cloruro-sodice izotonice fără coloizi apare o transsudaţie pe toată lungimea capilarului.

Dacă se introduce, sub aceeaşi presiune, un lichid coloidal, apa se elimină numai la capătul aferent, iar la capătul eferent presiunea coloidală recheamă apa în vase (40, 41, 43).

Creşterea permeabilităţii capilare, antrenînd un dezechilibru osmotic, explică în parte apariţia edemelor.

Totuşi, nici factorul mecanic şi nici modificările endoteliului capilar nu pot explica formarea edemului — transsudat.

Hülse observă că în perioada de formare a edemelor, vasele limfatice sînt goale şi că în perioada de resorbţie a lor, ele sînt turgide. Umplerea limfaticelor este paralelă cu diureza, ea fiind minimă în caz de oligurie şi maximă în caz de poliurie. În caz de edem, funcţia de resorbţie a limfaticelor este blocată, încît, fie prin dezechilibrul mecanic, fie prin afectarea peretelui capilar, lichidul transsudat din vase se înmulţeşte în interstiţii şi formează edemul clinic. Afectarea permeabilităţii capilare, ca şi a funcţiei de resorbţie limfatică, poate fi consecinţa, fie a tulburărilor de nutriţie, fie a schimbărilor în pH-ul umoral, fie, eventual, a unei hipoxii şi a schimbării de încărcătură electrică.

4. **Rolul ţesuturilor în formarea edemelor.** În cursul edemelor, toate ţesuturile suferă, ele îşi modifică afinitatea pentru apă. Coloizii tisulari au o hidrofilie crescută în acidoză.

Într-adevăr, fibrina şi gelatina se umflă în mediul acid, totuşi, nici acest fapt nu explică afinitatea ţesuturilor pentru apă, deoarece în acidoza diabetică, după cum am văzut, există o deshidratare şi nu un edem, cum ar fi fost firesc în urma acidificării crescute a ţesuturilor.

Ţesuturile lezate au totuşi o mare afinitate pentru Na^+, ion hidropizant, care le măreşte gradul de imbibiţie. Fixarea de NaCl în focarul pneumonic, ca şi poliuria din convalescenţă, arată că acidificarea tisulară se însoţeşte de o permeabilizare crescută a membranei celulare: Na^+ trece în celule pentru a echilibra pH-ul celular şi o dată cu el trece şi o cantitate de apă.

Scanned with OKEN Scanner

Prin procesul de transmineralizare şi de fixare a Na^+ pe ţesuturile lezate se explică creşterea cantităţii de apă în ţesuturi şi ca atare locul ocupat de factorul tisular în patogenia edemului. Edemul celular, prin împiedicarea nutriţiei şi a funcţiilor vitale, măreşte şi mai mult tendinţa la edeme.

Tulburarea metabolismului celular, prin ruperea barierelor dintre lichidul extracelular şi cel intracelular, dă naştere edemului.

Din cele expuse pînă acum, s-ar părea că modificările tisulare sînt subordonate celorlalte alterări şi că numai după producerea lor intervine ca element hidropizant factorul tisular. Dacă apare o schimbare chimică în structura ţesutului conjunctiv interstiţial se poate ajunge la schimburi încetinite către celule sau din celule spre vase. Încetinirea circulaţiei lichidiene dintre interstiţiu (conjunctiv) şi celule, determină din cauza hipoxiei, la cei doi poli ai săi — vascular şi tisular — o hiperpermeabilizare capilară şi celulară. În felul acesta, creşte hidrofilia ţesuturilor, se schimbă compoziţia lichidului stagnant interstiţial prin dezechilibrul osmotic creat în urma alterării permeabilităţii capilare. În urma acestor alterări vasculare, osmotice, conjunctive şi celulare, edemul nu interesează numai un sector limitat — interstiţiul — ci deopotrivă, şi vasele, şi celulele.

Rezultă din cele de mai sus că factorul tisular, şi anume cel conjunctiv, poate fi socotit ca fiind primul moment patogenic al edemului. Cum modificările conjunctivului pot surveni în orice boală cu evoluţie mai lungă şi mai severă, însoţită de alterări ale mucopolizaharidelor puse în evidenţă prin pozitivitatea reacţiei Domnaggio, putem să ne aşteptăm la apariţia edemului într-o serie de boli ce nu au nici o legătură directă cu vreo afecţiune renală, hepatică etc. Alterările conjunctive, schimbînd raportul dintre diverşii hormoni tisulari, ca histamina, acetilcolina, acidul adenilic şi diversele amine structurale, dau interstiţiului afinităţi hidro-electrolitice deosebite şi provoacă apariţia mai întîi a unui edem bogat în proteine, pentru ca mai apoi să se instaleze un edem general al vaselor, interstiţiilor şi celulelor. Edemul trece deci prin diferite etape evolutive, prin diferite stadii, în care structura lui chimică şi aspectul clinic se pot schimba.

Rolul rinichiului în patogenia edemelor. S-a acordat rinichiului un rol esenţial în patogenia edemelor. Totuşi s-a văzut că factorul vascular, cel capilar, cel mecanic şi volemia, alături de tulburările în nutriţia celulară provocate de ischemie, sînt elemente care explică apariţia edemului din bolile renale.

Scanned with OKEN Scanner

Edemele din bolile renale au în realitate o origine extrarenală, leziunea renală însăşi făcînd parte din tabloul general al afectării vasculare.

Chiar dacă ne referim la acţiunea hormonului antidiuretic hipofizar sau a aldosteronului care participă la producerea edemelor, primul mărind resorbţia tubulară a apei, iar al doilea pe cea a sodiului, factorul declanşator al hiperaldosteronemiei este extrarenal, şi anume modificările osmotice şi volumetrice ale sîngelui.

Numai în cazurile cînd rinichiul îşi pierde proprietatea de adaptare funcţională la nevoile organismului, cu alte cuvinte cînd elimină în exces sodiul chiar dacă acesta lipseşte din organism, sau nu-l elimină de loc, indiferent de concentraţia sa extracelulară, numai în astfel de cazuri rinichiul poate să determine apariţia unei deshidratări sau a unei hidropizii. Din datele de pînă acum rezultă că în patogenia edemelor intră factori multipli, care luaţi fiecare în parte nu pot explica apariţia edemelor, însă prin declanşarea lor concomitentă şi mai ales prin participarea factorului capilar şi a celui tisular pot deveni cauza edemelor.

EDEMELE SUBCLINICE FIZIOLOGICE

Catameniale. Sînt cunoscute edemele maleolare şi ale pleoapelor care apar în a 14-a şi a 15-a zi a ciclului menstrual sau cu cîteva zile înaintea menstrelor.

Excesul de foliculină se însoţeşte de reţinere de apă uneori aşa de mare, încît dă naştere edemelor. Apa suferă deci oscilaţii în cursul ciclului menstrual, în funcţie de oscilaţiile foliculinice.

Administrările îndelungate de foliculină pot de asemenea să ducă la o creştere a apei extracelulare, adică la un edem interstiţial.

Graviditatea se însoţeşte totdeauna de edeme infraclinice, care uneori devin vizibile clinic. Chiar din primele luni de sarcină, dozările apei extracelulare arată cifre crescute care pot fi socotite ca un test pentru prezenţa sarcinii. Creşte concomitent reţinerea de apă şi de sare, ceea ce are drept urmare o creştere a volumului sanguin şi o inflaţie interstiţială. Edemul interstiţial se accentuează spre sfîrşitul gestaţiei, stînjenind naşterea sau periclitînd viaţa copilului. Din această cauză, unii autori recomandă în ultimele luni ale gestaţiei un regim

Scanned with OKEN Scanner

declorurat. Datorită dietei declorurate în ultimele două luni de sarcină, s-au înregistrat naşteri mult mai uşoare şi mai puţin dureroase.

S-ar putea obiecta că mărirea volumului sanguin, ca şi cel al apei extracelulare, n-ar fi rezultatul unei reţineri interstiţiale de apă, ci doar efectul măririi volumului vascular al organismului mamei, la care se adaugă lichidul amniotic. Cu toate obiecţiile pe care le îndreptăţesc aceşti factori de eroare, nu trebuie totuşi uitat că în cazurile în care se adaugă o toxemie gravidică, se produce o hiperpermeabilitate capilară şi creşte tendinţa la edem produsă de excesul hormonal.

EDEME SUBCLINICE PATOLOGICE

1. În hepatitele infecţioase, hiperpermeabilizarea capilară, disproteinemia, insuficienţa de blocare şi de distrugere a hormonului antidiuretic hipofizar şi excesul de mineralocorticoizi ai glandei suprarenale sînt factorii care, adăugaţi la tendinţa la acidoză, explică apariţia edemului interstiţial. Proba intracutanată a apei, proba cu rodan care denunţă o reţinere evidentă de apă, precum şi dozările volumetrice ale apei extracelulare, toate acestea confirmă prezenţa unei hidratări extracelulare în icterele virotice.

Dacă insuficienţa hepatică se accentuează, edemele devin vizibile producînd sindromul „ictero-hidropic", a cărui semnificaţie prognostică este cunoscută clinicienilor. Edemul clinic nu este altceva decît exteriorizarea procesului latent din icterul prin hepatită.

2. Hiperfoliculinemia şi hiperluteinemia se însoţesc, după cum am văzut, de edeme interstiţiale.

3. Administrările îndelungate şi masive de hormon corticosuprarenal mineral pot da naştere la edeme.

4. În sindromul hiperhidropexic şi în caz de hiperfuncţie posthipofizară, absorbţia de apă este excesivă şi se ajunge la edem interstiţial.

5. În cursul unui dezechilibru osmotic prin administrare de soluţii cloruro-sodice hipertonice sau izotonice pot de asemenea să apară edeme.

6. În hipertiroidii există o reţinere hidrică interstiţială, după cum am arătat în capitolul al XIX-lea.

Scanned with OKEN Scanner

De stază. În insuficiența cardiacă, tensiunea venoasă crescută blochează absorbția apei tisulare și produce edemul.

Nu toți clinicienii admit ipoteza stazei venoase în mecanismul de producere a edemului cardiac. Într-adevăr, cercetări clinice au arătat că tensiunea venoasă poate fi normală la bolnavul cardiac în repaus și să crească la cel mai mic efort.

În producerea edemului cardiac se pare că are un rol important rinichiul. În urma insuficienței contractile a miocardului se naște o hipoxie renală, care se traduce printr-o filtrare slabă glomerulară, dar care păstrează o funcție tubulară intactă. Din această cauză se produce o mică eliminare de sare și ca atare o hiperhidratare extracelulară și deci edeme.

Prin urmare se poate socoti că hipofuncția renală este *primum movens* în producerea edemului renal. Se reține astfel un exces de sare în umori, hipercloremie, care determină o trecere de lichid în interstiții.

Pentru a verifica aceste date, am studiat presiunea osmotică la cardiaci și am constatat că punctul crioscopic este foarte scăzut la cardiacul decompensat, fapt care ne indică o reținere electrolitică masivă în umori.

În zece cazuri am obținut rezultatele din tabelul XXV

Tabelul XXV

Nume	Diagnostic	Punct crioscopic	Pres. osm. în mOsM/l
M.V.	Scleroză cardio-renală	−0,65	351 mOsM
N. I.	Insuficiență cardio-renală	−0,65	351 mOsM
A. Ec.	Stenoză mitrală, ciroză cardiacă	−0,60	324 mOsM
I. M.	Insuficiență cardiacă; ciroză cardiacă	−0,65	351 mOsM
An. O.	Stenoză mitrală; ciroză cardiacă	−0,60	318 mOsM
G. C.	Insuficiență cardiacă cronică	−0,61	330 mOsM
D. Fl.	Insuficiență cardiacă stîngă; hipertensiune arterială	−0,61	330 mOsM
M. M.	Insuficiență cardiacă stîngă	−0,59	318 mOsM
B. A.	Insuficiență cardio-renală	−0,65	351 mOsM
M. M.	Insuficiență cardiacă totală	−0,57	312 mOsM

Din tabelul XXV se observă că presiunea osmotică a lichidului extracelular este foarte crescută — Δ foarte scăzut — la cardiacul decompensat.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetînd volumul lichidului extracelular la zece bolnavi cu insuficienţă cardiacă, dintre care cinci cu anasarcă, iar cinci fără edeme, am găsit la primii valori cuprinse între 40,80 şi 45,60% din greutatea corpului, iar al doilea grup, deşi fără edeme clinice, a prezentat cifre variind între 28,9 şi 36,6%, în medie 32% din greutate.

Rezultatul acesta, care arată valori mari pentru lichidul extracelular, chiar la bolnavii lipsiţi de edeme clinice, l-am interpretat (în anul 1949) (30) ca fiind datorat persistenţei unor factori hidrostatici nedecelabili clinic sau faptului că, după mai multe puseuri edematoase, interstiţiile păstrează un grad de reţinere hidrică care ar explica prezenţa edemelor maleolare cronice la bolnavii decompensaţi. Cercetările noi arată că în patogenia acestor edeme intervine secreţia crescută de hormon antidiuretic hipofizar şi excesul de aldosteron, primul mărind resorbţia facultativă a apei, iar al doilea pe cea a sodiului. Dacă la aceşti factori se adaugă scăderea proteinemiei survine un nou element care dă edemului un caracter carenţial. Aşa se explică rezultatele bune obţinute cu Δ-1-cortizon şi Δ-hidrocortizon (fig. 103).

Rezultatele obţinute în urma măsurării presiunii osmotice ne îndreptăţesc să considerăm că, în mecanismul patogenic al edemului cardiac, pe primul plan stă o reţinere excesivă de sare în interstiţii, care se traduce prin punct crioscopic coborît şi lichid extracelular mare. În urma edemului interstiţial, funcţia limfatică este depăşită, întoarcerea venoasă îngreunată (stază venoasă) şi apare anoxia celulară. Pînă în momentul apariţiei anoxiei celulare, edemul este pur apos, iar mai tîrziu, prin participarea endoteliului capilar, trec în exces, nu numai lichidele ci şi proteinele.

Prin aceste determinări, ca şi prin altele complementare, se poate spune că, datorită hipoxiei, apare în insuficienţa cardiacă o tendinţă la acidoză. Hipoxia, acidoza influenţează schimburile de membrană şi deci repartiţia hidrică din organism. Făcînd un studiu al permeabilităţii capilare în insuficienţele cardiace cronice, cercetările noastre ne-au arătat că în toate cazurile asistăm la o hiperpermeabilizare capilară, care se accentuează cu cît procesul este mai vechi. În stadiul incipient al unei insuficienţe cardiace predomină îndeosebi dezechilibrul osmotic, în sensul unei creşteri evidente a presiunii osmotice, care va determina un edem interstiţial. În producerea hipertensiunii osmotice a plasmei cardiacilor, hipofuncţia de natură hipoxică a ghemului şi tubului renal poate fi socotită ca *primum*

Scanned with OKEN Scanner

movens, la ea se adaugă excesul de hormon antidiuretic hipofizar şi de aldosteron, care măresc reabsorbţia apei şi sodiului, crescînd astfel imbibiţia interstiţială. Edemul interstiţial, produs prin reţinere hidro-salină, împiedică difuziunea gazelor din sînge spre celule, difuziune şi aşa îngreunată de scăderea tensiunii oxigenului în capilare. Prin edem şi prin hipoxia rezultată dintr-un minut-volum micşorat, se produce o tendinţă la acidoză tisulară, care măreşte permeabilitatea capilară.

Studiind permeabilitatea capilară la bolnavii cu insuficienţă cardiacă, am obţinut rezultatele pe care le consemnăm în tabelul XXVI.

Tabelul XXVI

Nr. crt	Nume	Diagnostic	Filtrat capilar la % ml sînge circulant	Proteine la % ml de lichid filtrat
1	S. M.	Insuficienţă cardiacă	7	7
2	Il. Tr.	Insuficienţă cardiacă, scleroză, emfizem pulmonar	6,65	3,10
3	M. A.	Insuficienţă cardio-pulmonară	20	3,43
4	N. I.	" cardio-renală	5	10,6
5	C. P.	" cardiacă stîngă	5	6,6
6	D. M.	" cardiacă, scleroză renală	3	19
7	Mo. V.	Insuficienţă cardiacă, scleroză cardio-renală	7	9,8
8	G. M.	Insuficienţă cardiacă stîngă	10	5,1
9	Ab. C.	Insuficienţă cardiacă; hipertensiune arterială	5	3,8
10	M. Gh.	Insuficienţă cardiacă; hipertensiune arterială	7	5,9

Rezultatele acestea arată că insuficienţa cardiacă inveterată prezintă o hiperpermeabilizare a capilarelor generale, tradusă, atît printr-o creştere a lichidului filtrat prin peretele capilar, cît mai ales prin trecerea de proteine prin peretele capilarului lezat.

Apariţia hiperpermeabilizării capilare şi a hiperpresiunii plasmatice explică existenţa unor cazuri de insuficienţă cardiacă cu edeme bogate, dar cu presiune venoasă normală. Presiunea venoasă are deci un rol secundar, poate chiar minim, în producerea edemului cardiac, mai ales dacă a survenit o hiperpermeabilizare capilară.

Mai mult decît atît, aceste date arată că staza venoasă este secundară hiperhidratării extracelulare şi deci nu poate constitui cauza reţinerii crescute de apă. Apariţia ei corespunde

Scanned with OKEN Scanner

unui stadiu mai avansat al dezechilibrului hidric al cardiacului și accentuează anoxia tisulară și deci edemul.

Înlănțuirea în timp a diferiților factori patogeni poate fi schematizată ca în figura 103.

La bolnavii cu insuficiență cardiacă ținuți vreme îndelungată la dietă, se observă o scădere a cantității de proteine circu-

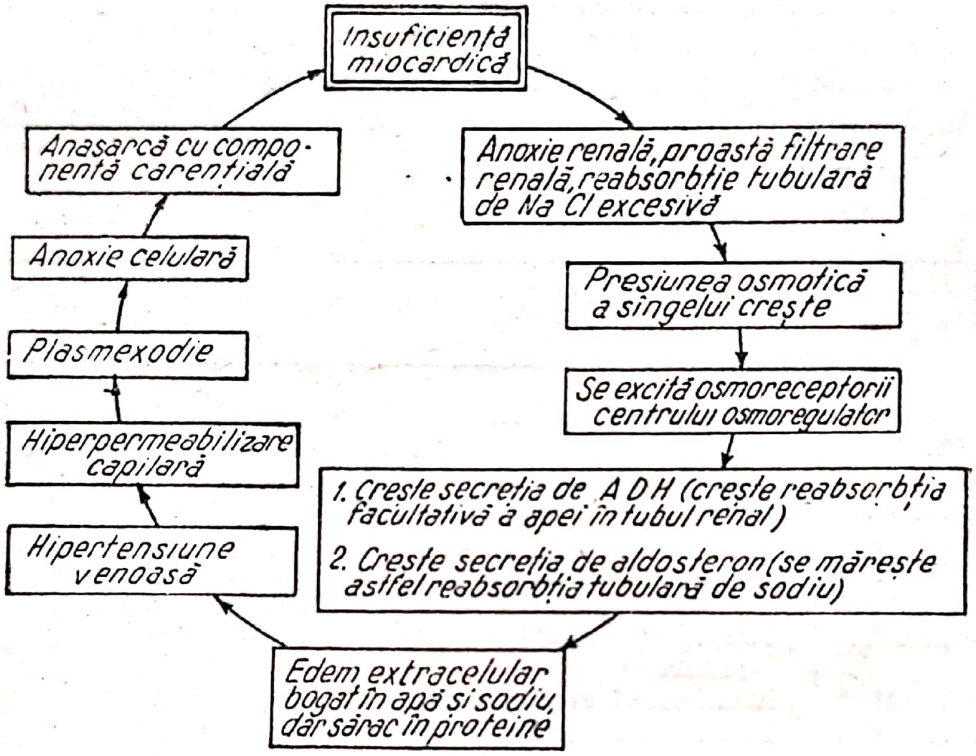


Fig. 103. — Factorii patogeni ai edemului cardiac.

lante. Datorită dietei la care sînt supuși, cît și unei proaste resorbții prin scăderea secreției clorhidropeptice se mai adaugă și un factor carențial în producerea edemului.

Dacă pe lîngă aceste elemente mai apare și un factor infecțios, tendința la edem crește.

Principiul tratamentului edemelor cardiace constă în :

I. tonificarea miocardului,

II. activarea filtrării renale,

III. reechilibrarea electrolitică umorală,

IV. înlăturarea anoxiei celulare.

Așadar, tratamentul edemelor cardiace se va baza inițial pe tonificarea inimii. Din acest punct de vedere, digitala și strofantina pot fi socotite ca diuretice. Tonicele cardiace, mărind eficiența contractilă a inimii, cresc volumul filtrării renale.

Scanned with OKEN Scanner

Dietele lipsite de sare, sărurile acidificante, rezinele schimbătoare de cationi, diureticele purinice, diureticele mercuriale, perfuziile intestinale, toate acestea pot fi folosite în tratamentul anasarcei de origine cardiacă.

În ultimul timp, s-a imaginat o metodă mixtă de tratament pentru edemele cardiace cronice.

Astfel, Schemm preconizează deshidratarea cardiacului prin asocierea unui regim fără sare și cu rezidiu acid, cu un acidificant (clorură de amoniu 2—6 g pe zi), cu o ingestie mare de apă (2—3 l pe zi), cu perfuzii lente intravenoase, 500—1 000 ml de soluție glucozată conținînd 1 ml de novurit, administrate din 2 în 2 zile, precum și cu un tratament tonicardiac.

Prin acest tratament s-a obținut o diureză zilnică între 3 și 5 litri.

Acest tratament este bazat pe faptul că în insuficiența cardiacă rinichiul este în anoxie, deoarece debitul arterei renale scade la 1/3 din normal.

Cu cît debitul renal este mai mic, cu atît capacitatea funcțională renală este mai scăzută. De aceea o mare cantitate de sare stagnează în umori, producînd o deshidratare celulară. Deficitul hidric al celulei poate varia între 1 și 7 litri. Din această cauză, ingestia de apă va trebui să acopere aceste lipsuri, adică, pe de o parte să compenseze pierderile hidrice produse prin evaporare și, pe de alta să satisfacă nevoile filtrării renale.

Aceste date l-au determinat pe Schemm să întrebuințeze zilnic între 6 și 8 litri de apă, reușind să acopere economia hidrică a organismului și să înlăture anoxia renală.

Metoda este contraindicată în glomerulonefrite și în nefroze.

Edemele cașectice din tumorile maligne și din anemiile grave au o patogenie complexă. Dezechilibrul osmotic creat de hipoproteinemia globală, dar mai ales de cea serinică, împreună cu leziunea peretelui capilar și cu acidoza umorală, precum și cu dietele bogate în sare, sînt factorii care favorizează formarea acestor edeme. Țesuturile, prin excesul de autodigestie, contribuie la scăderea potențialului electric al celulelor, dînd naștere unui proces de transmineralizare și deci unui edem global.

Edemele renale. Rinichiul poate interveni în producerea edemelor prin :

a) reținere crescută de substanțe minerale — clorură de sodiu ;

Scanned with OKEN Scanner

b) ischemie glomerurală, exces de renină şi hipertensină, hipoxie, hiperpermeabilizare capilară;

c) prin leziune tubulară.

Edemele renale pot fi grupate în trei tipuri, după felul mecanismelor care le produc.

1. *Edemele prin reţinere crescută de clorură de sodiu*, cînd spaţiul extracelular creşte prin retenţie de sare, cum se întîmplă în caz de hiperfuncţie suprarenală sau în cursul tratamentului îndelungat cu mineralo-corticoizi suprarenali, care determină o resorbţie masivă de clorură de sodiu. Unii cercetători socotesc că numai edemele din cursul leziunilor glomerulare se însoţesc de reţinere de sare. Este adevărat că în cursul glomerulonefritei difuze există o reţinere de sare, dar mecanismul de producere al edemului în acest caz este altul.

2. *Edemele din glomerulonefrita difuză sau edeme nefritice.* Edemul generalizat este rezultatul unei interesări vasculare generale. Focarul de infecţie poate produce, în organismul sensibilizat, o vasoconstricţie glomerulară accentuată.

Prin ischemia glomerulară se eliberează o serie de substanţe arterioloconstrictoare, care, unindu-se cu α_2-globulina, dau naştere la o substanţă hipertensoare: hipertensina. Rinichiul normal eliberează o enzimă — hipertensinaza — cu acţiune litică asupra hipertensinei (19).

Rinichiul anoxic nu mai poate desface excesul de hipertensină (Serebovskaia); întreaga masă capilară va suferi din cauza anoxiei, încît se va produce o hiperpermeabilizare a tuturor capilarelor.

Cercetările lui Volhard (12, 37) etc. confirmă aceste date în glomerulonefrita acută. Noi înşine am găsit în trei cazuri o hiperpermeabilizare capilară. Creşterea permeabilităţii capilare este urmată de o trecere plasmatică — lichid şi proteine — în interstiţii. Prin plasmexodia interstiţială se naşte un edem renal, edemul nefritic bogat în proteine. Caracterele clinice ale edemului nefritic sînt diferite de ale edemelor produse prin simpla transvazare. Edemul nefritic este alb, moale, păstrează godeul, nu se plimbă cu uşurinţă ca edemul carenţial, este uşor gelatinos, avînd un grad de tensiune care lipseşte edemului prin simplu exces hidric. Socotim că aceste caractere ale edemelor din nefrite se datoresc prezenţei proteinelor (serinelor) în lichidul de edem.

Concentraţia proteică variază între 7 şi 8 g la litru în lichidul de edem.

Scanned with OKEN Scanner

3. *Edemele nefrotice.* Leziunea tubulară poate permite o pierdere mare proteică prin urină, producînd un dezechilibru osmotic plasmatic. Albuminuria masivă determină o scădere a presiunii coloidosmotice, iar presiunea hidrostatică în exces provoacă o puternică transsudare lichidiană interstițială.

Se naște astfel o reținere hidrică considerabilă, a cărei manifestare clinică este edemul masiv, prezentînd caracterele edemului carențial.

Dat fiind mecanismul de producere a edemului nefrotic, lichidul de edem este foarte sărac în proteine.

Se definesc astfel două tipuri de edeme renale, unele nefritice, bogate în proteine, iar altele nefrotice, sărace în proteine (19).

Cele două mecanisme diferite care contribuie la producerea edemelor nefritice și a celor nefrotice se îmbină în nefropatiile gravidice și în nefroangioscleroza hipertensivă avansată.

Trebuie subliniat că în nefropatiile gravidice mai intervine și o reținere crescută de sare. În timpul graviditații, secreția mare de estrogeni este răspunzătoare de această reținere crescută de sare.

În evoluția unei nefrite survine, în cele din urmă, participarea tubulară, iar în evoluția îndelungată a unei nefroze participarea nefritei nu întîrzie să apară.

În aceste forme de edeme, există totdeauna o reținere de sare. Tratamentul nefritei se va institui cît mai devreme posibil, pentru a se evita complicațiile, iar terapeutica unei nefroze va căuta să obțină vindecarea înainte de a surveni componenta nefritică.

În edemele nefrotice, tratamentul va urmări reechilibrarea proteică a plasmei, echilibrarea metabolismului lipido-protidic și prin aceasta, reechilibrarea hidrică.

Pe lîngă dieta hiperproteică se vor mai folosi și transfuziile de plasmă, hidrolizatele proteice, extractele tiroidiene, soluțiile acide (Weyre) și rezinele schimbătoare de cationi, care vor contribui la înlăturarea supraîncărcării lichidiene a bolnavului.

Edemele carențiale. Edemele datorite foametei din timp de război sau edemele carențiale sînt cunoscute de multă vreme. Ele apar în perioadele de lipsuri mari alimentare. Au fost descrise în toate țările și au fost obținute și experimental (19).

Sînt descrise adesea sub numele de edeme hipoproteice, pentru că sînt produse de o hipoproteinemie.

Scanned with OKEN Scanner

S-au văzut însă o serie de bolnavi cu edeme de foame a căror proteinemie a rămas normală.

Trebuie subliniat faptul că uneori, deşi proteinemia totală poate fi normală, serinemia poate să fie mult scăzută şi ca urmare poate să scadă presiunea coloidosmotică sanguină.

La aceste carenţe proteice se adaugă lipsuri de vitamine, mai ales de vitamina C şi P, încît pe lîngă perturbarea osmotică sanguină, mai apar şi tulburări de permeabilitate capilară.

Participarea capilară se instalează tîrziu, cînd edemul este foarte întins şi cînd înecarea interstiţială produce o încetinire în schimburile respiratoare tisulare. Pînă în momentul participării capilare, edemele conţin lichid sărac în proteine, care le dă aspectul clinic de edeme albe-sidefii, uşor deplasabile, nedureroase, şi cu tegumentele atrofice, transparente.

Se aseamănă prin mecanismul de producere, prin caracterele lor clinice şi prin structura chimică a lichidului de edem, cu cele nefrotice.

În momentul în care edemul este întins, generalizat, el prinde şi tractul digestiv, a cărui mucoasă îşi micşorează volumul secreţiilor şi calitatea lor (hipoacide, hiposecreţie enzimatică). În acest stadiu, nu se vor folosi administrările proteice *per os* din cauza lipsei de ClH, de pepsină şi de fermenţi triptici. Se naşte astfel un cerc vitios : lipsurile produc hipoproteinemie, aceasta edem generalizat, iar edemul accentuează carenţa prin două mecanisme : anoxie tisulară şi hipofuncţie digestivă.

Anoxia tisulară măreşte porozitatea capilară şi o parte din proteinele sanguine trec în lichidul de edem. Participarea capilară măreşte hipoproteinemia şi accentuează sindromul carenţial, iar din cauza hiposecreţiei digestive organismul nu reuşeşte să echilibreze pierderile.

Pentru a ilustra importanţa secreţiei clorhidropeptice în echilibrarea proteică a organismului, amintim apariţia frecventă a edemelor cu caracter carenţial la bolnavii gastrectomizaţi (34).

Deficienţa clorhidropeptică, blocînd, la aceşti bolnavi, resorbţia fierului (Brodovici), produce o anemie feriprivă (Kriukov). Anemia accentuează anoxia tisulară şi deci şi predispoziţia la edem (Komisarov) (42, 43).

Participarea capilară din cursul edemelor de foame a fost dovedită prin capilaroscopie de Zalchid şi Macarow, care au găsit în aceste cazuri micşorări ale reţelelor capilare, iar Gubergritz descrie dilataţii anevrismale ale porţiunii venoase

Scanned with OKEN Scanner

a capilarului. Dilatațiile anevrismale ale polului venos capilar, scăderea tonusului miocardic și micșorarea masei circulante sînt factori care produc prelungirea timpului de circulație (Ilinski).

Cercetarea permeabilității capilare la bolnavii carențați arată, într-o primă perioadă, o creștere accentuată de lichid filtrat prin peretele capilar, fără trecere proteică concomitentă, iar într-un stadiu mai avansat, asocierea proteinelor la trecerea bogată de lichid. Participarea capilară este mai tardivă, consecință a anoxiei, a lipsei vitaminei C, vitaminei P și a calciului.

Cercetările experimentale și clinice au arătat că proteinele au un rol important în menținerea structurii osoase. Orice hipoproteinemie, indiferent de originea ei — carențială, hepatică endocrină, digestivă etc. — se însoțește de o osteoporoză. Procesul osteoporotic, ca și creșterea permeabilității capilare, trădează un stadiu avansat al sindromului carențial. Procesul anoxic, deficiența proteică, lipsurile vitaminice și secretoare de lipocaic mobilizează din depozit lipidele, care suferă o ardere anaerobiotică și vor pune în libertate corpi cetonici și cetogeni. Excesul acidotic care va lua naștere și suprasolicitarea funcțională hepatică prin mobilizarea grăsimilor din depozite vor depăși posibilitățile metabolice ale parenchimului hepatic și grăsimile vor fi depozitate, producînd steatoza hepatică a carențaților. În acest stadiu, scăderea funcției antitoxice hepatice mărește participarea vasculară și se vor accentua : hipotensiunea,anoxia și leziunile capilare. El reprezintă un stadiu avansat al edemului carențial, în care pot apărea și perturbări psihice și ale sistemului nervos central (Snesarov și Aleksandrevskaia) care se adaugă semnelor de acidoză și de hiperpermeabilizare capilară. Lipemia (colesterolemia), care este crescută în tot timpul bolii, scade în perioada finală, preletală.

Tratamentul edemelor carențiale constă într-o alimentație completă, bogată în proteine, asociată cu acid clorhidric, fermenți digestivi, vitamine, transfuzii de plasmă, hidrolizate proteice, substanțe minerale. Dispariția întregului sindrom clinic și umoral se face în cel puțin 6 luni.

Edemele diabetice se întîlnesc în cazurile asociate cu leziuni ale endoteliului capilar. Tulburarea nutriției tisulare modifică raporturile dintre sînge și țesuturi și mărește forța de imbibiție tisulară. Excesul de Na necesar menținerii pH-ului umoral se însoțește de o hidratare extracelulară care este menținută și de cantitatea de glucoză circulantă ; aceasta fiind crescută determină o exsicoză celulară cu edem interstițial, de cele mai deseori sub limita percepției clinice.

Scanned with OKEN Scanner

Edemele toxice. Substanțele toxice cu acțiune asupra capilarelor sau asupra țesuturilor lezînd capilarele și modificînd echilibrul osmotic celular produc edemul. Edemul pulmonar apărut după aspirație de fosgen sau clor este rezultatul hiperpermeabilizării capilarelor alveolare, care, lăsînd să treacă o mare cantitate de lichid în alveolă, blochează respirația pulmonară.

Edemele inflamatoare recunosc ca patogenie, pe de o parte, hiperpermeabilizarea capilarelor, iar, pe de altă parte, o tendință la acidoză tisulară.

Edemele obezice sînt rezultatul unei bruște hiperpermeabilizări capilare cu dezechilibrarea presiunii intracapilare.

Edemele insulinice. Administrarea îndelungată de insulină mărește depozitul de zahăr hepatic al diabeticului și transformă o parte din glucoză în lipide. Excitînd hipofiza, insulina produce o creștere a hormonului mineral corticosuprarenal și deci o reținere crescută de Na și de apă, care poate ajunge pînă la un edem interstițial. Absorbția tubulară de apă și de sodiu în exces produce oligurie. Depunerile lipidice se fac cu reținere de apă.

Edemele paratiroidiene tetanice. Insuficiența paratiroidiană, însoțindu-se de scăderea calciului, determină hiperfosfatemie și alcaloză. Excesul de ioni Na^+, pe de o parte, și distrugerea chitului intercelular prin hipocalcemie, pe de altă parte, produc o hiperpermeabilizare a endoteliilor capilare, însoțită de o inflație apoasă extracelulară, adică de edem.

Edemele necrotice sînt consecința paraliziei vasomotorilor. Astfel de edeme apar în tabecul dorsal, siringomielie etc.

Troficitatea țesuturilor suferă prin perturbările inervației pereților vasculari.

Edemele tiroidiene. Insuficiența tiroidiană se însoțește de imbibiție interstițială.

Edemele limfatice. Capilarul limfatic intervine, după cum am văzut, în mecanismul de producere a edemelor.

Capilarele limfatice au un endoteliu cu o permeabilitate mai mare decît cea a capilarelor sanguine.

Vasele limfatice sînt dotate cu valvule care ajută circulația limfei, tot astfel cum o ajută și contracțiile mușchilor scheletali. Viteza de circulație a limfei este relativ mare. Limfa coagulează între 10 și 20°, este bogată în fibrinogen și protrombină (Drinker).

Patogenia edemului limfatic. Edemul limfatic apare în urma unei inflamații sau a unei staze limfatice.

Scanned with OKEN Scanner

El este uneori rezultatul unei ectazii a vaselor limfatice, cu creşterea stazei limfatice la care se adaugă şi o insuficienţă valvulară limfatică. Presiunea ridicată şi staza limfatică deschid conducte limfatice noi, dotate însă cu valvule insuficiente şi care nu pot face faţă nevoilor circulatoare.

Staza limfatică este urmată de o creştere a concentraţiei proteice a limfei; ea predispune la inflamaţii acute. Staza şi inflamaţia favorizează trombozele limfatice. Se nasc procese fibroase care accentuează staza şi deci edemul.

Cercetările experimentale au arătat că excizia ganglionilor inghinali nu produce edem limfatic (1). Numai secţionarea transversală a membrului posterior al unui câine cu păstrarea arterei şi venei femorale, precum şi a femurului curăţat de periost, a determinat apariţia unui edem limfatic, după refacerea prin sutură a plăgii operatoare.

Se pare că şi edemul din *phlegmatia alba dolens* ar fi produs de ocluzia limfaticelor (16). Cercetările întreprinse de Homans, Drinker şi Field (10, 11) au stabilit că se poate produce experimental edem limfatic, injectîndu-se în vasele limfatice chinină sau suspensii de siliciu. În acest caz, apar tromboze limfatice, se produce staza, creşte conţinutul proteic al limfei, iar în ţesutul subcutanat şi în straturile profunde ale pielii se intensifică reacţia fibroasă.

Edemele limfatice se împart în: 1) edeme neinflamatoare şi 2) edeme inflamatoare.

1. *Edemele neinflamatoare.* a) *Limfedemul primar* se întîlneşte mai frecvent la femei între 9 şi 25 de ani. Apare în plină sănătate, de obicei în perioada de pubertate a femeii, prinzînd ambele membre inferioare, fie simultan, fie pe rînd.

Evoluţia edemului este foarte înceată, ani de zile, în care timp poate cuprinde noi segmente ale membrului interesat. Alteori edemul rămîne strict localizat.

Acest edem se caracterizează clinic prin tegumente aspre, ţesuturi dermice infiltrate, tari, apare o hipertrofie a ţesuturilor moi, care produc bolnavului o senzaţie de tensiune.

Mecanismul de producere ar fi o dezvoltare prea rapidă a glandelor sexuale în perioada de pubertate. Această dezvoltare a glandelor genitale este urmată de o îngreunare a circulaţiei limfatice care ar favoriza suprainfecţia.

Obstrucţia limfaticelor pelviene la femei este urmată de stază, de edem limfatic favorizat şi de dezvoltarea redusă congenitală a valvulelor limfatice la femeie. Aceasta ar fi una

Scanned with OKEN Scanner

din cauzele care fac ca limfedemul precoce să apară mai frecvent la femei.

b) *Limfedemul congenital* este cunoscut sub numele de boala lui Milroy (29) și se caracterizează prin îngroșarea excesivă a țesutului subcutanat și înlocuirea completă a țesutului adipos cu vase limfatice lărgite. Simmonds (33) descrie cazul unui nou-născut cu edeme limfatice, limfangiectazii, ascită și hidrotorax. Din cercetările anatomice a rezultat că țesutul grăsos subcutanat fusese înlocuit cu colagen. Limfedemul congenital are aspectul clinic al unui edem difuz interesînd una sau mai multe extremități; este dur, nedureros, se însoțește de stare generală bună. Prin caracterul său difuz, se diferențiază de neurofibromatoză, în care edematierea este limitată, nodulară.

Limfedemul poate fi ușor diferențiat de cazurile de fistule arterio-venoase congenitale, cînd membrul afectat are volumul mărit, venele sînt ectaziate, temperatura locală este ridicată, iar sîngele are aceeași culoare în venă, ca și în arteră (deci același conținut în oxigen).

Cauza edemului limfatic congenital nu este cunoscută.

c) *Limfedemul secundar* apare în urma obstruării metastatice a vaselor limfatice.

Ascitele bogate în lichid chiliform, care apar în urma tuberculozei ganglionilor mezenterici, reprezintă un aspect al limfedemului secundar.

Am arătat însă că simpla suprimare a ganglionilor nu produce edem. Numai asocierea cu un proces inflamator duce la edeme.

Limfedemul care apare în urma röntgenterapiei nu are încă o explicație.

2. *Limfedemul inflamator* apare în urma mai multor atacuri de limfangită sau de celulită. Fiecare puseu celulitic sau limfangitic este precedat de frisoane, febră, dureri în ganglionii limfatici regionali. Extremitatea bolnavă este roșie, tumefiată, dureroasă, ganglionii limfatici se măresc și sînt dureroși.

Starea generală rămîne alterată cîteva zile. Tulburările locale durează 4—14 zile, după care semnele inflamatoare cedează, dar rămîne edemul. În mecanismul de producere a edemului limfatic inflamator se acordă un rol important limfangitei, care produce tromboză și stază limfatică consecutivă. O dată staza instituită, începe procesul de fibrozare. Limfedemul inflamator poate fi primar și secundar. Cel primar apare după unul sau mai multe atacuri de limfangită acută sau chiar

Scanned with OKEN Scanner

cronică. În aceste cazuri, nu există o anomalie locală anterioară.

Limfangita inflamatoare secundară. Cel mai caracteristic edem limfatic secundar este cel care survine în urma unei afecțiuni venoase. Apare în general în urma unei deficiențe venoase cronice, care suferă la un moment dat un accident tromboflebitic.

Limfedemul apare și în tricofiția degetelor și produce celulita piciorului și a gleznei. Repetarea sau persistența procesului celulitic sau supraadăugarea unei infecții mărește limfedemul.

Printre bolile care se însoțesc de limfedem citățm : gripa, febra tifoidă, pneumonia, malaria. De asemenea, și în sarcină pot să apară celulite care pot duce pînă în cele din urmă la limfedem. În mecanismul de producere a limfedemului inflamator se subliniază, în unele cazuri, eventualitatea existenței unei tromboflebite, în care procesul trombotic venos produce în același timp ocluzie venoasă și limfatică. Alteori, limfedemul nu apare în urma unui proces celulitic și în acest caz se presupune o obstrucție limfatică de origine conjunctivă, care s-a constituit în urma unui vechi proces de limfangită cronică.

Limfedemul apare și în urma rănirilor.

Edemul alergic este un edem cu debut brusc, de aspect alb și consistență moale, produs printr-o bruscă hiperpermeabilizare capilară, căreia îi urmează o exsudare plasmatică interstițială. Din această cauză, lichidul de edem este foarte bogat în proteine.

Întrebuințarea vitaminelor C și P, a calciului și a antihistaminicelor de sinteză constituie tratamentul de elecție și în același timp patogenic pentru aceste edeme.

Edemele cirotice. În capitolul „Apa și ficatul", am arătat că, pe măsură ce bolnavul hepatic se apropie de decompensare, dezechilibrul hidric se accentuează.

Apariția ascitei reprezintă o fază tardivă a dezechilibrului hidric preexistent din organism, manifestat pînă la apariția ascitei numai prin edemul interstițial. Mecanismul de producere a acestui edem interstițial cuprinde mai mulți factori :

a) hiposerinemia ;
b) dezechilibrul osmotic al plasmei ;
c) hiperpermeabilizarea capilară ;
d) hipoxia tisulară ;
e) excesul de hormon antidiuretic ;
f) eventualitatea unui surplus de hormoni estrogeni ;
g) hipertensiunea portală progresivă.

Scanned with OKEN Scanner

Lichidul extracelular la ciroticii cu ascită. Am dozat lichidul extracelular în șase cazuri de ciroze ascitogene și am constatat că tiocianatul de sodiu difuzează aproape uniform în plasmă și în lichidul de ascită, demons-

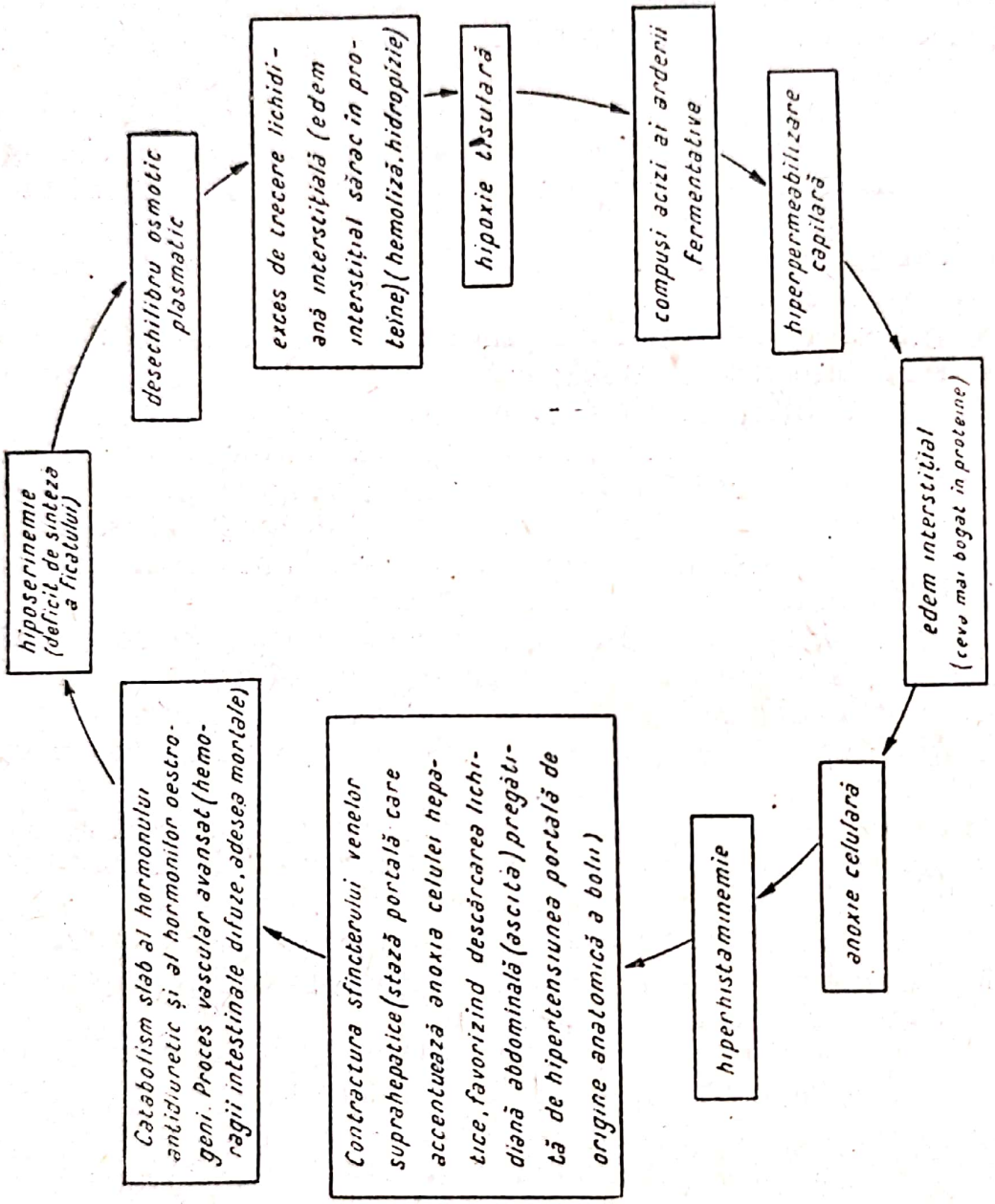


Fig. 104. — Factorii care intervin în evoluția unei hepatite cronice spre ciroză.

trînd prin aceasta că lichidul abdominal face parte din spațiul extracelular.

Cifrele rezultate din măsurarea spațiului de difuziune a tiocianatului au variat între 37,9 și 39,7%. Unul dintre bolnavi, cu un lichid extracelular de 26,7%, căruia i-am administrat 2 ml salirgan, a eliminat 3 litri de urină. O nouă dozare a arătat

o scădere a volumului lichidian extracelular cu 3 litri. Datele noastre, obținute prin cercetarea permeabilității capilare și prin dozarea apei extracelulare, stabilesc că ascita este ultima etapă a hidropiziei interstițiale subclinice care evoluează progresiv. Edemul interstițial subclinic este rezultat inițial din dezechilibrul osmotic plasmatic, care, producînd un grad de hipoxie, mărește permeabilitatea capilară, care, la rîndul ei, crește înecarea interstițială și împiedică funcția celulară prin anoxie. Celula hepatică profund alterată lasă în exces în sînge hormonul antidiuretic, hormonii estrogeni și metaboliții acizi.

Toți acești factori, care intervin în diferitele faze evolutive ale hepatitei cronice spre ciroză, pot fi concretizați, după părerea noastră, în schema de mai sus (fig. 104), în care fiecare nou factor patogenic reprezintă o fază mai înaintată în drumul hepaticului cronic spre ciroză.

Resorbția edemelor. Edemele se mențin mai mult sau mai puțin timp, în funcție de cauza care le-a provocat. O dată cu înlăturarea cauzelor de edem, lichidul din țesuturi se resoarbe. Dacă însă edemele durează vreme îndelungată, revenirea la normal se face foarte încet sau persistă încă mult timp un grad de imbibiție interstițială.

Țesutul limfatic are rolul principal în resorbția edemelor. Restabilirea endoteliului limfatic, refăcînd diferențele osmotice dintre sînge și țesuturi, NaCl și apa din țesuturi scad și se varsă în sînge, de unde se elimină prin intermediul rinichiului (poliuria din convalescența edemelor).

Edemele inflamatoare, ca și cele renale, se resorb mai ușor, deoarece în compoziția lor intră o cantitate mare de albumină care fiind electropozitivă față de limfa-electronegativă va fi curînd resorbită și revărsată în torentul circulator. Edemele nefrotice, fiind lipsite de proteine, se resorb mai greu.

TRATAMENTUL EDEMELOR

În acest capitol vom căuta să prezentăm principiile generale de tratament al edemelor. Tratamentul cauzal al fiecărui tip de edem a fost citat în parte la capitolul respectiv.

1. **Cura de sete.** Suprimarea completă a ingestiei de lichide a fost propusă de Volhard ca un mijloc de tratament al edemelor din glomerulonefrita acută difuză. Restricția lichidiană dă rezultate foarte bune în glomerulonefrita acută difuză, însă nu toate edemele pot profita de aplicarea ei.

Scanned with OKEN Scanner

Cura de sete poate fi extrem de nocivă dacă este aplicată fără discernămînt în orice tip de edem. Ar fi o mare greşeală terapeutică să o recomandăm la bolnavii cu scleroză renală, cu componentă nefrotică, întrucît în aceste cazuri ea poate provoca creşterea ureei sanguine. Se va administra o cantitate de lichide egală cu cea care se elimină în 24 de ore, deoarece în acest fel se asigură posibilitatea eliminării produşilor toxici. În cazul în care există o reţinere mare electrolitică în umori, restricţia lichidiană constituie o greşeală terapeutică. În acest caz, se vor folosi lichide din abundenţă pentru a uşura eliminarea surplusului electrolitic. Pe această acţiune se sprijină tratamentul prin şoc cu apă, întrebuinţat în edemul glomerulonefritei difuze.

Mulţi dintre clinicieni cunosc din practica zilnică faptul deosebit de important că la bolnavii cirotici edematiaţi, care caută să ajute efortul medical printr-un minim de ingestie de apă, diureza se micşorează, iar diureticul mercurial nu dă efectul dorit. Dacă ingestia de apă este moderată, răspunsul la diureticul mercurial este foarte bun. Cantitatea de apă ingerată satisfăcînd nevoile funcţionale renale măreşte diureza.

Sînt autori care recomandă de aceea ca în edemele cronice ale cardiacului sau ale ciroticului să se administreze cantităţi mari de lichide asociate cu diuretice mercuriale şi cu acidificare umorală.

În cazul cînd volumul urinar este mic, iar punctul crioscopic al plasmei sau al sîngelui total arată o concentraţie osmotică mare, vom trata bolnavul respectiv prin administrări de lichide care să elimine plusul electrolitic.

2. **Regimul de cruditäţi** a fost recomandat, deoarece fiind bogat în potasiu se socoteşte că ar mări diureza şi deci eliminarea sării din umori (37).

Regimul de cruditäţi fiind lipsit de sare corectează concentraţia electrolitică a sîngelui, modifică pH-ul sanguin, activează diureza şi contribuie la resorbţia edemului. Întrebuinţat în nefrite şi în sclerozele renale a dat rezultate foarte bune, însă este vătămător sau fără efect în edemele nefrotice sau în cele carenţiale.

În aceste cazuri, dieta trebuie să fie bogată în proteine.

3. **Punctiile evacuatoare ale seroaselor.** Dacă hidropizia a prins şi cavităţile seroase, se va evacua o parte din lichide prin toracenteză sau paracenteză abdominală după caz.

O toracenteză făcută la cardiaci, prin care se scoate o cantitate de lichid variind între 1 000 şi 1 500 ml, uşurează

Scanned with OKEN Scanner

imediat pe bolnav. Socotim că toracenteza este mai practică decît ventuzele scarificate pe regiunea prehepatică, pentru că se evită astfel o pierdere mare de sînge care se reface mai greu.

4. **Perfuzia intestinală.** Edemele mari, care nu se însoțesc de tulburări intestinale, pot profita de întrebuințarea unui purgativ salin, care blochează absorbția intestinală și determină o secreție abundentă. Prin acest mecanism se extrage o cantitate relativ mare de apă interstițială și se elimină prin scaune. Acest fapt a permis cercetătorilor să presupună că peretele intestinal se comportă întocmai ca o membrană semipermeabilă și că este suficient să creăm o presiune osmotică mare în lumenul intestinal pentru ca să se producă un aflux mare de lichide în intestin, prin golirea spațiilor interstițiale.

Acesta este principiul tehnicii perfuziei intestinale.

Tehnica. Se folosește o sondă lungă de 2 m de tip Miller-Abbott, cu dublu curent, opacă la razele X și posedînd la extremitatea distală un balonaș care se poate umfla. Se introduce tubul Miller-Abbott pe gură sau pe nas și se urmărește radioscopic pînă ce a străbătut pilorul. După ce a trecut în intestin se umflă balonașul de cauciuc, care apăsînd pe pereții intestinali provoacă un peristaltism viu, asigurînd înaintarea sondei mai jos, în intestin.

Cînd vîrful sondei a ajuns la 50 cm sub unghiul duodenojejunal, perfuzia propriu-zisă poate începe. La orificiul extern al sondei se adaptează un aparat de perfuzie, iar în rect se introduce o sondă care colectează lichidul eliminat.

Lichidul de perfuzie trebuie să fie hipertonic, cu un punct crioscopic de aproximativ —1°.

Ritmul perfuziei va fi de 3—4 litri pe oră.

Compoziția lichidului de perfuzie este următoarea (după Hamburger):

— Zaharoză	150—200 g
— Glucoză	7,7 g
— Sulfat de sodiu	1 g
— PO_4H_2Na	0,05 g
— KCl	0,2 g
— CO_3HNa	1 g
— Apă	1 litru

În timpul administrării se va injecta parenteral o sare de calciu.

Scanned with OKEN Scanner

Această tehnică poate fi folosită timp de 2—6 ore, cînd vrem să obținem o mare extragere de apă. Frecvența perfuziilor va fi impusă de starea generală a bolnavului. Lichidul eliminat prin rect în timpul perfuziei va fi controlat din punct de vedere osmotic, după cum va trebui controlată și constanța osmotică a plasmei, din cînd în cînd. Aceste două evaluări vor exprima eficiența perfuziei și vor permite să hotărîm prelungirea sau oprirea aplicării ei.

Și noi am întrebuințat această tehnică la doi bolnavi, însă nu ne-a dat rezultatul obținut de autorii străini. Se pare că ritmul a fost ceva mai încet și a permis absorbția lichidului de perfuzie.

Perfuzia intestinală este indicată în edemele cronice, ireversibile, ca cele cardiace, nefrotice, cirotice și ale nefritelor cronice.

5. **Intrebuințarea rășinilor.** Cercetările lui Danowski (8) au arătat că „rășinile schimbătoare de cationi" pot fi întrebuințate cu eficacitate pentru restabilirea tulburărilor în echilibrul electroliților și al apei.

După Hazard (16), rășinile au proprietatea de a elibera un ion și de a capta altul în locul său. Aceste schimbări se fac după următoarea formulă :

$$\text{C.E.R. (rășină)} - \text{COOH} + \text{NaCl} \longrightarrow \text{C.E.R.} - \text{COONa} + \text{HCl}.$$

Rășinele administrate *per os* fixează cationii alimentari și ai secrețiilor digestive (Na^+ și K^+), care nu mai pot fi absorbiți și ca atare vor fi eliminați prin fecale.

Se naște astfel o balanță electrolitică negativă pentru Na^+ și K^+.

Rășinile acide captează Na^+ plasmatic, micșorează baza umorală, în vreme ce clorul rămîne în exces. Prin creșterea cantității de clor, umorile capătă o reacție acidă, care favorizează diureza. Eliminarea de sodiu prin fecale și acidoza consecutivă provoacă pierderea de mari cantități de lichide, pierdere care combate retenția de sodiu, alcaloza și hipocloremia existente în edemele cronice și îndeosebi în cele tratate de repetate ori cu diuretice mercuriale.

După administrarea de rășini scade concentrația de Na^+ și de K^+ a plasmei, diureza crește, urina conține foarte puțin K și Na în timp ce în scaun, concentrația acestor cationi crește.

În urma administrărilor de rășini pot apărea acidoze, hipercloremii, asociate cu hipokaliemie.

Din această cauză se folosesc rășini bogate în K. Rășinile sînt indicate în toate cazurile de edem în care rinichiul nu este lezat.

Întrebuințarea ACTH-ului asociat cu rășini împiedică producerea sindromului de retenție sodică, de alcaloză și de hipocloremie.

Rășinile se găsesc sub formă de prafuri administrabile *per os*. Doza zilnică este de 30—50 g. În timpul administrării lor, se va permite ingestia de sare, iar bolnavul va fi supravegheat cu atenție, pentru ca să nu apară sindromul de hipokaliemie.

6. **Sărurile acidificante.** Pentru activarea diurezei au fost folosite săruri acidificante, ca clorura de amoniu, clorura de calciu etc., care, mărind conținutul în clor al umorilor, produc acidoză. Acidoza activează diureza și elimină clorura de sodiu în exces. Efectul lor este de scurtă durată pentru că pierderile de sodiu prin urină sînt corectate repede de rinichi, care înlocuiește sodiul prin amoniu, pe care îl secretă în exces. Din această cauză, efectul diuretic al sărurilor acidificante este scurt și apare numai dacă se întrebuințează periodic, la intervale variabile.

Sărurile acidificante nu vor fi folosite la bolnavii cu rinichiul lezat.

Acidificarea umorilor poate fi obținută prin injectarea în venă a unei soluții acide (glicocol și HCl) la pH 2,5 sau 3 (Weyre). Această soluție acidă a dat rezultate satisfăcătoare în nefrozele lipoidice.

7. **Diureticele mercuriale.** Se folosesc o serie de produși mercuriali asociați cu un derivat purinic în tratamentul diverselor edeme. Acțiunea diureticelor mercuriale este pur tubulară, ele inhibă reabsorbția de sare și nu modifică filtrarea glomerulară. Diureticele mercuriale provoacă deci o diureză cloruro-sodică, căreia îi urmează una apoasă; ele se recomandă în caz de edeme fără leziune renală.

Cu toate acestea, Tareev întrebuințează mercusalul în tratamentul glomerulonefritei acute difuze cu bune rezultate.

Întrebuințarea diureticului mercurial în tratamentul hidropiziei nefritice are o explicație fiziopatologică, însă în ceea ce ne privește n-am folosit niciodată acest tratament în nefrite și nici nu-l recomandăm.

Asocierea sărurilor acidificante mărește eficiența diureticelor mercuriale.

Scanned with OKEN Scanner

8. **Alte diuretice.** Diureticele purinice măresc filtrarea glomerulară şi diminuează reabsorbţia de apă şi de sodiu la nivelul tubului. Derivaţii de *Scilla* produc o diureză azoturică. Digitala cu glicozizii săi sînt diuretice întrebuinţate în tratamentul edemelor cardiace.

În edemele prin hiperpermeabilizare capilară şi în acele tipuri de edem la care componenta vasculară este tardivă, tratamentul va trebui să readucă la normal porozitatea capilară.

Prin întrebuinţarea vitaminei P (rutin), a antihistaminicelor de sinteză şi a calciului se poate obţine cedarea edemelor.

9. **Metacortandracina.** Tratamentul cortizonic a produs o creştere a diurezei în edemele nefrozei lipoidice. Acest tratament, aplicat în cazul cînd există un diabet nedecelat clinic pînă în acel moment, scoate în evidenţă diabetul prin creşterea progresivă a diurezei.

Astfel, într-unul din cazurile noastre — o enterocolită muco-membranoasă tratată cu ACTH — cînd cercetam cu multă atenţie evoluţia echilibrului hidro-mineral, am observat o creştere progresivă a diurezei de la 600—800 ml cît era în mod obişnuit, pînă la 3 200 ml. Concomitent a crescut zahărul sanguin şi cel urinar.

Întrebuinţarea cortizonului şi ACTH-ului a fost foarte restrînsă în sindromele edematoase. Prepararea metacortandracinei a adus un real progres, mai ales pentru tratamentul edemelor cronice, indiferent că sînt hepatice, cardiace sau carenţiale. În toate aceste eventualităţi, prin dezechilibrul osmotic sanguin, este incitat centrul osmoreglator, diencefalic. Prin impulsurile trimise, acesta produce o secreţie crescută a retrohipofizei (exces de hormon antidiuretic hipofizar) şi o secreţie crescută de aldosteron a cortexului suprarenal. Datorită acestor doi hormoni se produce o reabsorbţie crescută de apă şi de sodiu în tubul renal (fig. 101); metacortandracina (Δ-cortizonul sau Δ-hidrocortizonul) blochează acţiunea celor doi hormoni şi măreşte diureza apoasă şi sodică, încît edemul scade.

Noul echilibru stabil de reţinere sodică scade aldosteronemia şi aldosteronuria. Întrebuinţată în tratamentul edemelor cronice ale cardiacilor, hepaticilor, carenţaţilor, metacortandracina a dat rezultate impresionante. În felul acesta s-a găsit mijlocul de a se face un tratament cu hormoni corticali (cortizonic), fără a obliga bolnavii să se supună la restricţii saline şi hidrice.

Scanned with OKEN Scanner

ÎNTREBUINȚAREA ACETAZOLAMIDEI ÎN TRATAMENTUL EDEMELOR

În majoritatea țesuturilor, dar îndeosebi în mucoasa gastrică și intestinală, în pancreas, tubul renal și sistemul nervos o enzimă — carboanhidraza — activează reacțiile dintre apă și CO_2 după următoarea ecuație:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons CO_3H^- + H^+ \underset{\text{Carboanhidrază}}{\rightleftharpoons} CO_3H_2$$

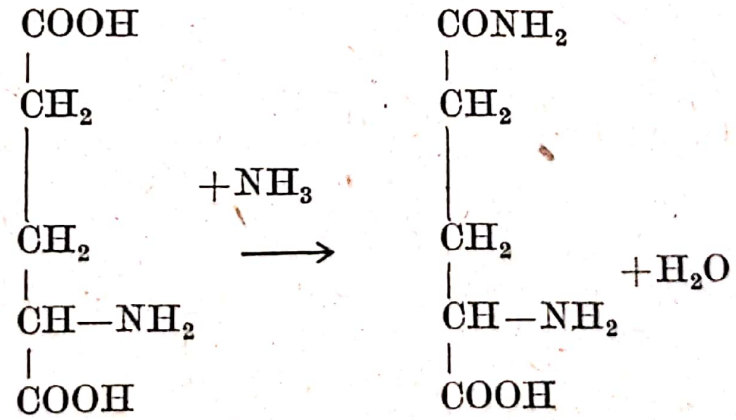
Se observă cum H^+ poate fi înlocuit cu ușurință de Na^+. Eliminarea H^+ se face la nivelul tubului renal, prin transformarea fosfatului disodic (PO_4HNa_2) în fosfat monosodic (PO_4H_2Na).

Fostatul disodic PO_4HNa_2 → $NaHPO_4^-$ → PO_4H_2Na; PO_4HNa_2 → Na^+

Sodiul eliberat de H^+ din fosfatul disodic poate să se combine cu CO_3H^- și să dea naștere bicarbonatului de sodiu (CO_3HNa).

Bicarbonatul de sodiu astfel format este resorbit de epiteliul tubular și trecînd în sînge reface rezerva alcalină a acestuia.

Tot în tubul renal se naște un exces de NH_3 în urma acțiunii acetatului activ al acetilcoenzimei A și a glutaminazei asupra acidului glutamic pe care-l transformă în glutamină. Schema reacțiilor ar fi următoarea:



Acid glutamic — G utamină

Radicalul NH_3, format prin acțiunea îmbinată a glutaminazei și a acetatului activ al acetilcoenzimei A, se poate uni cu

H^+ şi se naşte NH_4, care se elimină prin urină sub formă de clorură de amoniu ($ClNH_4$). Aşadar, carboanhidraza tubului renal reglează eliminarea urinară de acizi şi resorbţia de baze, menţinînd prin aceasta pH-ul mediului intern.

La aceste date de biochimie care arată rolul important al carboanhidrazei, s-a adăugat constatarea că bolnavii trataţi cu sulfamide elimină prin urină un exces sodic şi potasic, în vreme ce pH-ul sanguin scade — acidoză. S-a văzut de asemenea că sulfamida blochează carboanhidraza globulelor roşii. Au fost cercetate diferite derivate sulfamidice, iar în 1950 Roblin izolează o sulfamidă a cărei putere inhibantă asupra carboanhidrazei este foarte mare. Aceasta este acetazolamida cunoscută în comerţ sub numele de diamox.

Acetazolamida se administrează *per os*, este foarte puţin toxică în doze terapeutice. Doza utilă este de 5—10 mg/kilocorp. Efectele nu sînt proporţionale cu mărimea dozei, dar o administrare sub doza utilă este ineficientă. Dozele mari pot produce perturbări în transportul CO_2 de către hematii şi efecte toxice sulfamidice.

Diamoxul produce o creştere a diurezei cu eliminarea crescută a bazelor (bicarbonaţilor de sodiu şi de K). Sub acţiunea acetazolamidei scad : apa tisulară, sodiul şi potasiul, care se elimină prin urină. De aceea, acetazolamida a fost întrebuinţată în tratamentul bolnavilor cu edeme produse prin reţinere crescută hidro-salină (13, 14). Acetazolamida, prin mecanismul său tubular, scăzînd presiunea parţială a CO_2 din sînge, a dat bune rezultate în tratamentul bolnavilor cu insuficienţă respiratoare de origine sclero-emfizematoasă, ca şi al bolnavilor de cord pulmonar. Astfel, tratamentul renal al bolnavilor cu insuficienţe cardiace de origine pulmonară are în acetazolamidă un real sprijin (7).

Datele privitoare la tratamentul edemelor ne permit să schematizăm factorii capabili să activeze diureza acestor bolnavi. Una din posibilităţi constă în mărirea filtrării glomerulare cu ajutorul soluţiilor glucozate şi al analepticelor circulatoare. Dacă filtrarea glomerulară este diminuată din cauza unei insuficienţe a muşchiului cardiac, tonicul cardiac este un diuretic. Al doilea grup de diuretice sînt cele care blochează reabsorbţia clorurii de sodiu prin blocarea proceselor enzimatice. Astfel, diureticele mercuriale blochează succinildehidrogenazele tubulare, sub acţiunea cărora se resoarbe activ clorul. De aceea, blocînd acţiunea acestor enzime al căror grup activ este grupul —SH, se obţine o diureză acidă, bogată în

Scanned with OKEN Scanner

clor. Se explică astfel rezultatele bune obținute prin administrarea de diuretice mercuriale la bolnavii cărora li s-a dat înainte $ClNH_4$.

Așadar, în fața unui surplus de valențe acide la un bolnav edematiat, diureza mercurială este capabilă să elimine o parte din excesul de ioni acizi (Cl^-) și o cantitate mare de apă. Dar, dacă bolnavul are un surplus hidro-electrolitic și îndeosebi hidro-sodic, diamoxul va antrena o poliurie alcalină — bogată în bicarbonați. Întrebuințarea Δ-cortizonului, reducînd la normal secreția de aldosteron, va bloca resorbția hidro-sodică, dînd naștere unei diureze hidro-sodice. În fine, excesul hidro-electrolitic poate fi înlăturat și prin întrebuințarea rășinilor schimbătoare de cationi și a digitalei (17).

INTOXICAȚIA CU APĂ

La animalul obligat să ingereze mari cantități de apă, apar o serie de semne caracteristice intoxicației cu apă. Temperatura corpului scade, apar convulsii mai întîi localizate, apoi generalizate, pentru ca, în cele din urmă, să se instaleze coma și moartea.

Acest tablou simptomatic se întîlnește în clinică la bolnavii cu nefrite care beau cantități mari de apă sau la bolnavii cu diabet insipid, cărora după injecția cu retrohipofiză li se administrează aceeași cantitate de apă pe care au băut-o înainte de injecție.

Semnele de intoxicație cu apă se cunosc în clinică sub numele de hiperhidratare celulară.

HIPERHIDRATAREA CELULARĂ

Se instalează în urma pierderilor mari de electroliți și îndeosebi de sare și prin supraîncărcare cu apă.

Pierderile mari de sare, indiferent de calea pe care se produc sînt urmate de o hipotensiune osmotică extracelulară, care face ca o parte din apa interstițială să treacă în celulă. Astfel, prin simpla pierdere de sare, celula este supraîncărcată cu apă. Același lucru se întîmplă și în cazul unui aport lichidian exagerat.

Hiperhidratarea celulară apare în cazul insuficiențelor suprarenale, precum și în vărsăturile incoercibile ale nevropaților,

ale bolnavilor cu edem cerebral, ale bolnavilor gastrici, ale nefriticilor.

Regimurile de crudităţi, regimul fără sare al lui Kempner şi bolile cu metabolism foarte viu declanşează pînă în cele din urmă o hiperhidratare celulară.

Fiziopatologie. Cercetările experimentale au arătat că prin sustragerea electroliţilor sau prin administrările de apă în cantităţi mari se ajunge la o hipotensiune osmotică plasmatică.

Administrarea intravenoasă de apă distilată poate şi ea să producă hipotensiune plasmatică şi hidratare celulară.

Hiperhidratarea celulară se realizează prin modificările funcţionale ale membranei celulare.

Datele experimentale ale lui Hamburger arată că, în acidozele anoxice provocate prin otrăvuri care blochează respiraţia celulară (cianura de potasiu) sau prin administrări de soluţii de acid clorhidric, ia naştere o trecere însemnată de apă din sectoru interstiţial în cel celular, producîndu-se, pe de o parte, semne de hemoconcentrare şi de hipertonie osmotică a plasmei, în timp ce spaţiul celular este invadat de apă şi electroliţi.

Aceste date dovedesc dispariţia, în cursul acidozelor anoxice, a permeabilităţii capilare selective a membranei celulare, urmată de o deplasare hidrică accentuată cu umflarea celulelor.

SEMNELE CLINICE ALE HIPERHIDRATĂRII CELULARE

Semnele generale : bolnavii sînt afebrili sau chiar cu temperatură subnormală, au o astenie pronunţată, uneori nu pot face nici cel mai mic efort.

Diureza rămîne normală sau uşor oligurică ; numai în cazul cînd rinichiul este alterat (Brentano), intoxicaţia cu apă se însoţeşte de anurie.

În cursul hiperhidratării celulare, proba lui Volhard sau a lui Robinson arată o reţinere tisulară.

Dintre toate semnele de hiperhidratare, cele digestive sînt cele mai importante. Bolnavilor nu le este sete, iar apetitul dispare, greaţa este permanentă. Dacă starea de intoxicaţie cu apă este avansată, apar vărsături provocate de turgiditatea celulară. Vărsătura spoliază şi mai mult capitalul electrolitic al spaţiului extracelular şi scade şi mai mult presiunea osmotică a plasmei, provocînd un nou transfer de apă din interstiţii spre celule. Pe lîngă semnele digestive mai apar şi semne nervoase,

Scanned with OKEN Scanner

ca: mialgii, artralgii, nevralgii, crampe musculare, cefalee rebelă frontală, uneori convulsii, obnubilare, stări depresive, stări de delir, modificări de caracter.

Semnele umorale: 1. Hipotonie osmotică, plasmatică — punct crioscopic cu cifră mică — 0,48° — hemodiluție.

2. Micșorarea spațiului extracelular.
3. Volumul apei celulare crescut.
4. Apa totală în limite normale sau crescute.
5. Potasemie crescută.
6. Proteinele sanguine scăzute.

Tratamentul sindromului de hiperhidratare celulară va trebui:

a) să reechilibreze presiunea osmotică a spațiului extracelular;

b) să elimine apa excedentară.

a) *Reechilibrarea electrolitică* va fi condusă după variațiile valorilor rezervei alcaline. Cînd hipotonia extracelulară se însoțește de rezervă alcalină scăzută, se vor administra soluții cloruro-sodice și bicarbonatate, pe cînd în caz de hipotonie osmotică plasmatică cu rezervă alcalină normală este indicată numai soluția cloruro-sodică. Administrarea acestor soluții se va face sub controlul continuu al punctului crioscopic. Tratamentul mineral va înceta în momentul în care se va ajunge la realizarea unui punct crioscopic sanguin cu cifra ușor crescută peste normal — 0,58°. Această discretă hepertonie extracelulară este necesară pentru a obliga excesul lichidian celular să iasă din celulă, să se scurgă în spațiile lacunare și să fie eliminat datorită presiunii osmotice extracelulare mai mari și a ameliorării debitului de filtrare renal. Cercetarea repetată a punctului crioscopic sanguin este necesară pentru a se evita o eventuală hiperhidratare extracelulară, care poate expune la apariția unui edem pulmonar acut.

Pe lîngă cercetarea crioscopiei plasmei sau a sîngelui, se vor nota cu multă atenție semnele clinice, ca: dispariția anorexiei și apariția setei, se va urmări tensiunea arterială și se vor controla zilnic auscultatoriu bazele pulmonare.

b) *Eliminarea apei excedentare* este necesară în cazul cînd hiperhidratarea este globală. În acest caz, administrarea de electroliți va fi vătămătoare. Se va căuta ca prin tratament să se elimine excesul hidric fără a se afecta prea mult economia electrolitică. Pentru aceasta s-a folosit tehnica perfuziilor intestinale cu lichide hipertonice de zaharoză (7).

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. **Allen—Barker—Hines** — Peripheral vascular diseases. Ed. Saunders, Philadelphia — Londra, 1946.
2. **Auber, Govaert, Mauriac, Nicaoud, Pasteur Vallery-Radot** — Physiopathologie des oedémes, Congrès français de médecine, Paris, 1927.
3. **Bartter F. C., Liddle G. W., Duncan L. E., Delea C.** — *J. Clin. Invest.*, 1956, nr. 11, p. 1 306.
4. **Broustet P., Bricaud H.** — *Sem. hôp. Paris*, 1956, nr. 64, p. 3 310—17.
5. **Cattan R., Vesin P.** — *Sem. hôp. Paris*, 1957, nr. 3, p. 76—79.
6. **Cattan R., Vesin P.** — *Bull. Mém. Soc. Méd. Paris*, 1956, nr. 9—10—11, p. 317.
7. **Cattan R, Vesin P.** — *Sem. hôp. Paris*, 1956, nr. 13, p. 712.
8. **Danowski T. S., Greeman L., Peters S. A., Mateer F. M., Tarail R.** — *J. clin. Invest.*, 1951, nr. 30, p. 927—1 031.
9. **Davis J. O.** — *Am. J. of Physiol.*, 1955, vol. 183, nr. 3, p. 525.
10. **Drinker C. K., Field M. E., Homans I.** — *Am. J. of Physiol.*, 1934, nr. 108, p. 509.
11. **Drinker C. K., Field M. E.** — Lymphatics, lymph and tissue fluid. William Wilkins Company, Baltimore, 1938, p. 254.
12. **Enescu I., Zosin C.** — Nefropatii hematogene bilaterale, Iași, 1947.
13. **Falbriard A., Müller A. F., Neher R., Mach R. S.** — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1955, nr. 85, p. 1 218.
14. **Falbriard A., Müller A. F., Engek E.** — *Rev. Franç. d'Etudes clin. et biol.*, 1956, nr. 1, p. 28—38.
15. **Hamburger G., Ma hé G.** — Physiologie normale et pathologique du métabolisme de l'eau, Ed. Flammarion, Paris, 1952.
16. **Hazard I.** — *Sem. hôp. Paris*, 1952, nr. 47, p. 1 875.
17. **Kühns K., Schoen K.** — *Schw. Med. Woch.* 1957, nr. 14, p. 365.
18. **Lang. M., Lamotte M., Lamotte-Barillon S.** — *Sem. hôp. Paris*, 1948, nr. 14, p. 427—431.
19. **Lang G. E.** — Boala hipertensivă. Traducere, Ed. de stat, București, 1953, p. 229.
20. **Lichtwitz A., Parlier R., Hioco D., Delaville M.** — *Ann. de Biol. clin.*, 1956. nr. 1—2, p. 122.
21. **Lichtwitz A., Parlier R., Hioco D., Delaville M.** — *Sem. hôp. Paris, Path. et Biol.*, 1957, nr. 19, p. 1 745—1 753.
22. **Luetscher J. A. jr., Wettstein A., Neher R.** — *Experiența*, 1954, nr. 10, p. 456.
23. **Luetscher J. A. jr., Johnson B. B.** — *J. clin. Invest.*, 1954, nr. 2, p. 276.
24. **Luetscher J. A. jr., Curtiss R. H.** — *Fed. Proceedings*, 1955, nr. 3, p. 746.
25. **Mach R. S.** — *Schweitz. med. Wschr.*, 1955, nr. 51, p. 1 229.
26. **Mach R. S.** — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1955, nr. 7, p. 726.
27. **Mach R. S., Mach E.** — *Rev. Fr. et clin. biol.*, 1956, nr. 1, p. 619.
28. **Mach R. S., Müller A. F.** — Congr. med. int., Madrid, 1956, sept. 1956.
29. **Milroy W. F.** — *J.A.M.A.*, 1928, nr. 91, p. 1 172.
30. **Mihai C., Micu D., Popescu I., Rădulescu I.** — Bul. Acad. R.P.R., 1949, vol. 1, nr. 5, p. 477.
31. **Rusznyák J., Földi M., Szabó Gy.** — *Schw. med. Wschr.*, 1955, nr. 43, p. 1037.
32. **Rusznyák J., Földi M., Szabó Gy.** — A nyirokkeringés é let és kortana, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1955.
33. **Simmonds A.** — *Münch. med. Wschr.*, 1950, nr. 10, p. 88.

Scanned with OKEN Scanner

34. Ţurai I., Ionescu-Movilă I. — *Rev. şt. med. int.*, 1953, nr. 3, p. 34.
35. Vesin P., Cattan R., — *Sem. hôp. Paris*, 1957, nr. 3, p. 62—71.
36. Vesin P., Frumuşan P., Cattan R. — *Sem. hôp. Paris*, 1957, nr. 3, p. 72—75.
37. Volhard F., Suter F. — Nieren und albeitende Harnwege, Julius Springer. Berlin, 1931.
38. Wolff H. P. şi col. — *Klin. Wschr.*, 1956, nr. 13—14, p. 366.
39. Wolff H. P. — Congrès de méd. int., Madrid, sept. 1956.
40. Zareţki I. I. — *Terapeuticewkii Arhiv*, 1950, 3, 65.
41. Zavarzin A. A. — *Ceiki evoliutionoi ghistologhii krovi i soedinitelnoi tkani Izd. Acad. Nauk.* S. S. R. Mosc va, 1945.
42. Ziller L. A. — *Faţele imunologiei. Medghiz.* 1949.
43. Zveriov A. I., Pineghina N. I. — *Sov. mediţina*, 1949, 6, 27.

Responsabil de carte: Dr. St. Duțu
Tehnoredactor: Porubin Lily. Corector: Georgescu Ștefan

Dat la cules 5.10.1957. Bun de tipar 15.02.1958. Tiraj 2500+100+50. Hîrtie semivelină de 65 g/m². 61×86/16. Coli editoriale 31,58. Coli d tipar 32. A. 2858/57. Indicele de clasificare pentru bibliotecile mari 616—008—9. Indicele de clasificare pentru bibliotecile mici 61.

Tiparul executat sub comanda nr. 1910 la Întreprinderea Poligrafică nr. 3, B-dul 6 Martie nr. 29, București — R.P.R.

Scanned with OKEN Scanner

ERATA

Pagina	Rîndul	În loc de:	Se va citi:
213	7 de jos	cistina,	cistina cu colină,
216	12 de jos	Aceste substanțe	Această substanță
404	5 de jos	expuse în fig. 6	expuse în fig. 17
414	12 de sus	ideale	ileale
436	7 de sus	PO_4GK_2+	PO_4HK_2+
455	11 de sus	hipertonia	hipotonia
489	8 de sus	rezidiu acid	rezina acidă